

Schwerkettenkrankheit
(Heavy-Chain Disease, H-Kettenkrankheit,
HCD, Franklin-Disease)

Klinische und biochemische Daten

Margareta Elisabeth Hupfer

1973

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Schwegk

Schwerkettenkrankheit
(Heavy-Chain Disease, H-Kettenkrankheit, HCD, Franklin-Disease)
Klinische und biochemische Daten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margareta Elisabeth Hupfer
aus Amberg

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter : Priv.-Doz.-Dr.-A.-Fateh-Moghadam

Mitberichterstatter : Prof.-Dr.-H.-Schwiegl

Dekan : Prof.-Dr.-W.-Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 4. 1973



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1	1
2	3
2.1	3
2.2	3
2.2.1	3
2.2.1.1	4
2.2.1.2	6
2.2.1.3	8
2.2.1.3.1	8
2.2.1.3.1.1	8
2.2.1.3.1.2	9
2.2.1.3.2	9
2.2.1.3.2.1	9
2.2.1.3.2.2	10
2.2.1.3.3	12
2.2.1.3.3.1	12
2.2.1.3.3.2	14
2.2.1.3.3.3	15
2.2.1.3.4	15
2.2.1.3.5	15
2.2.1.3.6	15
2.2.1.3.7	16
2.2.1.4	16
2.2.1.5	16
2.2.1.6	16
2.2.1.7	18
2.2.2	18
2.2.2.1	18
2.2.2.2	20
2.2.2.3	20
2.2.2.3.1	20

2.2.2.3.1.1	Peripheres Blutbild	20
2.2.2.3.1.2	Klinisch-chemische Befunde	21
2.2.2.3.2	Histologisch-zytologische Befunde	21
2.2.2.3.2.1	Knochenmark	21
2.2.2.3.2.2	Extramedulläre Organe	21
2.2.2.3.3	Eiweißchemische und immunologische Befunde	22
2.2.2.3.3.1	Elektrophorese	22
2.2.2.3.3.2	Immunelektrophorese	23
2.2.2.3.3.3	Sedimentationsanalyse und Gelfiltrationsbefunde	25
2.2.2.3.4	Röntgenbefunde des Verdauungstraktes	25
2.2.2.3.5	Faecesbefunde	25
2.2.2.3.6	Skelettbefunde	26
2.2.2.3.7	Amyloidose	26
2.2.2.3.8	Sonstiges	26
2.2.2.4	Diagnose und Differentialdiagnose	27
2.2.2.5	Therapie	28
2.2.2.6	Dauer, Verlauf und Prognose	28
2.2.2.7	Ätiologie und Pathogenese	28
2.2.3	μ -Schwerkettenkrankheit	30
2.2.3.1	Häufigkeit, Alters-, Geschlechts- und ethnologisch-geographische Verteilung	30
2.2.3.2	Klinische Symptomatologie	31
2.2.3.3	Befunde	32
2.2.3.3.1	Hämatologische Befunde	32
2.2.3.3.1.1	Peripheres Blutbild	32
2.2.3.3.1.2	Klinisch-chemische Blutbefunde	32
2.2.3.3.2	Histologisch-zytologische Befunde	33
2.2.3.3.2.1	Knochenmark	33
2.2.3.3.2.2	Extramedulläre Organe	33
2.2.3.3.3	Eiweißchemische und immunologische Befunde	34
2.2.3.3.3.1	Elektrophorese	34
2.2.3.3.3.2	Immunelektrophorese	35
2.2.3.3.3.3	Sedimentationsanalyse und Gelfiltrationsbefunde	36
2.2.3.3.4	Skelettbefunde	36
2.2.3.3.5	Amyloidose	37

2.2.3.4	Diagnose und Differentialdiagnose	37
2.2.3.5	Therapie	37
2.2.3.6	Dauer, Verlauf und Prognose	37
2.2.3.7	Ätiologie und Pathogenese	38
2.3	<u>Struktur der H-Polypeptidketten bei Schwer-</u> <u>kettenkrankheit in Abgrenzung zu normalen</u> <u>H-Ketten</u>	38
2.3.1	Gemeinsame, strukturelle Merkmale der HCD- Proteine	38
2.3.2	Strukturelle Differenzierung der 3HCD-Protein- klassen	39
2.3.2.1	γ -CD-Proteine	39
2.3.2.2	α -CD-Proteine	43
2.3.2.3	μ -CD-Proteine	43
2.4	<u>Biosynthese der H-Polypeptidketten bei</u> <u>Schwerkettenkrankheit</u>	44
2.4.1	γ -CD-Proteine	44
2.4.2	α -CD-Proteine	47
2.4.3	μ -CD-Proteine	48
3	DISKUSSION	50
4	ZUSAMMENFASSUNG	60
5	LITERATURVERZEICHNIS	64

1 EINLEITUNG

Immunglobuline sind Eiweißkörper tierischen Ursprungs mit Antikörperaktivität, sowie sämtliche Proteine, die diesen Immunglobulinen in chemischer Struktur und Antigenspezifität ähnlich sind. Definitionsgemäß gehören somit die Paraproteine, Bence Jones-Proteine und natürlich vorkommende Untereinheiten der normalen Immunglobuline, für die eine Antikörperaktivität noch nicht nachgewiesen werden konnte, ebenfalls zu der Gruppe der Immunglobuline.

Bis heute sind beim Menschen 5 Immunglobulinklassen bekannt geworden: IgG (γ G), IgA (γ A), IgM (γ M), IgD (γ D) und IgE (γ E). Die Moleküle dieser Proteine zeigen im Prinzip einen einheitlichen Aufbau; sie bestehen aus zwei leichten (L-Ketten, light chain) und zwei schweren (H-Ketten, heavy chain) Polypeptidketten. Das IgM-Molekül besteht aus 5 der genannten Strukturelemente. Die H-Ketten sind für die einzelnen Immunglobuline klassenspezifisch und werden mit γ , α , μ , δ und ϵ bezeichnet. Inzwischen sind für IgG 4, für IgA und IgM jeweils 2 Unterklassen bekannt geworden. Bei den L-Ketten unterscheidet man einen κ - und einen λ -Typ. Daneben sind weitere Untergruppen bekannt. Nach den heutigen Kenntnissen besitzen sowohl die schweren wie auch die leichten Ketten einen variablen (V) und einen konstanten (C) Anteil. Die konstante Region der H-Ketten ist charakteristisch für die Klassenspezifität der Immunglobuline.

Die bei paraproteinämischen Hämoblastosen (Multiples Myelom, Morbus Waldenström) obligat vorkommenden Paraproteine gehören aufgrund ihrer monoklonalen Bildung immer nur einer Klasse bzw. Unterklasse und einer L-Ketten-Gruppe bzw. Untergruppe an. Ihre individuelle Variabilität steht in direktem Zusammenhang mit der enormen Variabilität der normalen Immunglobuline.

Durch Störung der Immunglobulinsynthese oder inadäquate Bildung von H- bzw. L-Polypeptidketten entstehen bei gewissen Hämoblastosen "Paraproteine", die Fragmenten der normalen Immunglobuline entsprechen. So werden beim sogenannten Bence Jones-Plasmocytom enorme Mengen von L-Ketten isoliert gebildet, in das Serum abgegeben und im Urin ausge-

schieden. Die Bence Jones-Proteine können auch bei den übrigen Paraproteinämien als zusätzliche Abnormität auftreten.

Das isolierte Auftreten von γ -Schwerketten in Serum und Urin wurde zum ersten Mal 1963 von FRANKLIN und Mitarbeitern (22) bei einem Patienten mit einer malignen, lymphoproliferativen Erkrankung festgestellt. Diese Erkrankung, die als Schwerkettenkrankheit oder Franklin's Disease bezeichnet wurde, ist wegen typischer Proteinabnormitäten und klinischer Eigenheiten von den übrigen Hämoblastosen abzutrennen. Charakteristisch ist für sie das Auftreten eines anomalen, monoklonalen Proteins in Serum und Urin, das immunchemisch und strukturanalytisch mit der H-Kette der Immunglobuline G verwandt ist und im Gegensatz zu anderen Paraproteinämien keine L-Ketten hat. 1968 wurde von SELIGMANN und Mitarbeitern (44) der erste Fall mit isolierten α -Schwerketten und 1969 von FORTE und Mitarbeitern (10) der erste Fall mit μ -Schwerketten entdeckt. Fälle mit δ - und ϵ -Schwerketten sind bis heute noch nicht bekannt. Bis jetzt sind somit 3 Typen von Schwerkettenkrankheit unter 65 beschriebenen Fällen bekannt geworden. Am häufigsten sind die Fälle mit α -Kettenkrankheit, weitaus seltener die mit μ -Kettenkrankheit. Die 3 bis jetzt bekannten Typen unterscheiden sich außer in ihrer Häufigkeit auch ganz wesentlich voneinander in ihren klinischen und biochemischen Erscheinungsformen.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand der gesamten Literatur, die es bis heute über die Schwerkettenkrankheit gibt, zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Häufigkeit der Schwerkettenkrankheit innerhalb der Paraproteinämien
2. Klinik der γ -, α - und μ -Schwerkettenkrankheit mit
 - a, Häufigkeit, Alters-, Geschlechts- und rassistischer bzw. ethnologischer-geographischer Verteilung
 - b, Klinischer Symptomatologie
 - c, Befunden
 - d, Diagnose und Differentialdiagnose
 - e, Therapie
 - f, Dauer, Verlauf und Prognose

g, Ätiologie und Pathogenese

3. Struktur der H-Polypeptidketten bei Schwerkettenkrankheit
und ihre Abgrenzung zu normalen H-Ketten

4. Biosynthese der H-Polypeptidketten bei Schwerkettenkrankheit

2 SCHWERKETTENKRANKHEIT

(Synonyma: H-Kettenkrankheit, Heavy Chain Disease, HCD)

2.1 Häufigkeit der Schwerkettenkrankheit innerhalb der Paraproteinämien

Die Häufigkeit der Schwerkettenkrankheit innerhalb der Paraproteinämien ist nur schwer zu ermitteln. Nach der neuesten Zusammenstellung von FATEH-MOGHADAM (8) beträgt sie etwa 1%. Wegen des regional unterschiedlichen Vorkommens kann diese Aussage jedoch nicht als verbindlich angesehen werden.

Auch die Häufigkeit jeder der 3 Typen von Schwerkettenkrankheit für sich dürfte nur ungefähr feststellbar sein. Das zeigen die zwei unterschiedlichen Angaben, die für die Häufigkeit der γ -Swerkettenkrankheit (γ -Kettenkrankheit) innerhalb der Paraproteinämien bestehen: Nach FATEH-MOGHADAM (8) dürfte das Verhältnis γ -Kettenkrankheit zu Paraproteinämien etwa 1:250 sein, nach WAGER und Mitarbeitern (54) dagegen 1:125. Berechnungen der Häufigkeit von α - und μ -Kettenkrankheit innerhalb der Paraproteinämien sind bis heute noch nicht bekannt.

2.2 Klinik der 3 Typen von Schwerkettenkrankheit

2.2.1 γ -Swerkettenkrankheit

(Synonyma: IgG-Swerkettenkrankheit, γ -Kettenkrankheit, IgG- oder γ -Heavy Chain Disease, IgG- oder γ -CD, Franklin's Disease)

2.2.1.1 Häufigkeit, Alters-, Geschlechts- und rassische Verteilung

Seit der ersten Beschreibung im Jahre 1963 durch FRANKLIN und Mitarbeiter (22) sind bis 1972 nach SELIGMANN(42) 25 Fälle von γ -Kettenkrankheit bekannt geworden.⁺ 11 Fälle, auf die sich die folgenden Ausführungen beziehen, sind näher beschrieben worden (7, 21, 22, 28, 32, 33, 39, 49, 54, 55, 56).

In Tabelle I sind diese 11 Fälle als Patienten I bis XI mit klinischer Symptomatologie aufgeführt. Die römischen Bezeichnungen in den folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Benennung der Patienten in dieser Tabelle.

Vier(I, II, III, IV) dieser 11 näher beschriebenen Fälle gehören aufgrund antigenanalytischer Untersuchungen des hier produzierten, anomalen γ -Schwerkettenproteins der Subklasse IgG1 an und 3(V, V II, VIII) der Subklasse IgG3. In einem Fall(XI) konnte die Subklasse nicht eindeutig bestimmt werden; es handelt sich entweder um die Subklasse IgG1 oder IgG2(55). In den übrigen 3 Fällen(VI, IX, X) wurde die Subklasse des anomalen γ -Schwerkettenproteins nicht bestimmt.

GÖTZ und STAHL (24) fanden bei der Untersuchung von 20 Patientenseren(1972) mit Hypergammaglobulinämie und Paraproteinämie in einem Analysenansatz ein γ -H-Kettenfragment der Subklasse IgG2. Leider liegen in diesem Fall keine zusätzlichen Untersuchungen vor. Man kann aber annehmen, daß es sich um einen weiteren Beobachtungsfall einer γ -Ketten-Krankheit der Subklasse IgG2 handelt.

10 der 11 Patienten waren zur Zeit des vermutlichen Krankheitsbeginns über 40 Jahre alt, wobei die 3 Neger mit einem Alter von 43-50 Jahren deutlich jünger waren als die 7 weißen Patienten(alle über 60 Jahre alt). Nach ZAWADZKI und Mitarbeitern(56) ist das jüngere Alter der Neger deshalb von Bedeutung, da auch

+ Kurz vor Druck der Arbeit sind drei weitere Fälle einer γ -Kettenkrankheit von WESTIN und Mitarbeitern(Acta Med. Scand. 192:261 (1972)) veröffentlicht worden, die in dieser Arbeit nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

Pat. Nr.	Alter Geschl.	Rasse	Lit.	Subkl.	Lymph.	Hepat.	SpLEN.	Fieber ohne Infekt	rek.b. Palat. Infekt. Veränd.	Anämie
I	45 ♂	Neger	21, 22	IgG1	+	-	+	+	+	+
II	69 ♂	Weiß.	32, 33	IgG1	+	+	+	+	+	+
III	71 ♂	Weiß.	32, 33	IgG1	+	+	+	+	-	+
IV	49 ♂	Neger	32	IgG1	+	-	+	+	-	+
V	66 ♂	Weiß.	32	IgG3	+	+	+	+	+	+
VI	60 ♀	Weiß.	28	-	+	+	+	-	-	+
VII	76 ♂	Weiß.	7	IgG3	+	+	+	-	+	+
VIII	59 ♂	Neger	56	IgG3	+	+	-	-	+	+
IX	65 ♀	Weiß.	54	-	+	unbek.	unbek.	+	unbek. unbek.	unbek.
X	63 ♂	Weiß.	54	-	-	-	+	-	+	unbek. unbek.
XI	21 ♂	Weiß.	55	IgG1 od. IgG2	+	-	-	+	+	+

Tabelle I : γ-Schwerkettenkrankheit. 11 Fälle mit klinischer Symptomatologie

Abkürzungen: Geschl. = Geschlecht, Hepat. = Hepatomegalie, Lit. = Literatur, Lymph. = Lymphadenopathie, Palat. Veränd. = Palatumveränderungen, Pat. = Patient, rek.b. Infekt. = rekurrente, bakterielle Infektionen, SpLEN. = Splenomegalie, Subkl. = Subklasse, unbek. = unbekannt, Weiß. = Weißer

der Beginn anderer Paraproteinämien ,z.B.des Multiplen Myeloms,bei den Negern in ein früheres Alter fällt als bei den weißen Patienten. Der elfte Patient(ein Weißer) bildete mit einem Alter von 21 Jahren eine auffällige Ausnahme(55). Unter den 11 Fällen waren 9 (etwa 82%) männlichen Geschlechts. Die γ -Kettenkrankheit tritt damit vorwiegend bei Männern über 40 Jahren auf.

2.2.1.2 Klinische Symptomatologie

Das klinische Bild der γ -Kettenkrankheit ist das eines malignen Lymphoms.Die häufigsten spezifischen Symptome (vgl.Tab.I) sind:

1. Lymphadenopathie: Lymphadenopathie bildet das auffälligste und häufigste Symptom.Nur in einem Fall (X) wurde keine Lymphadenopathie beobachtet(54).Meist besteht eine generalisierte Lymphadenopathie,in 2 Fällen (V,VI) war sie lokalisiert auf Axille (32) bzw.Hilus (28).Die Lymphknotenschwellungen können plötzlich und schmerzhaft auftreten (32,33) oder schleichend und ohne merkliche Beschwerden (21,56).Die anfängliche Schmerzhaftigkeit geht meist nach einiger Zeit zurück (7,32,33).Das Ausmaß der Lymphknotenschwellungen ist von Patient zu Patient und in den einzelnen Krankheitsstadien verschieden und kann sehr beträchtlich sein.FRANKLIN und Mitarbeiter (21) sprechen bei ihrem ersten Patienten, bei dem die cervicalen Lymphknoten stark vergrößert waren, von einem "Bullennacken".
2. Hepatosplenomegalie: 6 von 10 Patienten hatten eine Hepatosplenomegalie,8 von 10 eine Splenomegalie.Im elften Fall (IX) bestehen diesbezüglich keine Angaben (54).In den meisten Fällen besteht also eine Hepatosplenomegalie.Der Patient(X), der als einziger keine Lymphadenopathie zeigte,hatte nur eine Splenomegalie (54).
Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie können im Verlauf der Krankheit spontane oder therapiebedingte Veränderungen in ihrem Ausmaß zeigen (7,21).

3. Fieber: Vorübergehendes Fieber wird im Zusammenhang mit Infekten, aber auch ohne erkennbare Ursachen beobachtet (21, 32, 33, 54, 55).
4. Rekurrente, bakterielle Infektionen: Sie treten als Folge des bestehenden Antikörpermangelsyndroms häufig auf. Meist sind es Pneumococcen-Pneumonien (7, 21, 32, 54, 55).
5. Palatumveränderungen: Sie wurden bei 5 Patienten (I, II, V, VII, VIII) festgestellt (7, 21, 32, 56). Meist handelte es sich um ein Erythem und/oder Ödem des weichen Gaumens und der Uvula. Atem- und Schluckbeschwerden können die Folgen sein (21). In einem Fall (V) wurden Petechien am Palatum durum beobachtet (32).
6. Anämie: Eine mehr oder minder starke, meist normochrome Anämie wurde bei fast allen Patienten festgestellt. Eine schwere, normochrome Anämie ist in einem Fall (VI) das Hauptleiden (28). In einem Fall (XI) bestand seit mehreren Jahren eine hämolytische Anämie (55).

Als unspezifische Symptome traten wie bei den übrigen, malignen, lymphoproliferativen Erkrankungen Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, nächtliche Schweißausbrüche und Kachexie auf.

Daneben wurden noch folgende Einzelercheinungen beobachtet: Bronchiektasen (54), ein Hauttumor (32), ein Adenokarzinom der Prostata (7), Diabetes (28), Sjögren-Syndrom (54), Ascites (7, 21), Nierensteine (21), Parästhesie der Fingerspitzen (21) und inaktive Chorioretinitis (21). Ein Patient (VIII) hatte 9 Jahre lang vor Diagnose der γ -Kettenkrankheit rheumatische Arthritis (56).

2.2.1.3 Befunde

2.2.1.3.1 Hämatologische Befunde

2.2.1.3.1.1 Peripheres Blutbild

In allen Fällen, die diesbezüglich untersucht wurden, bestand eine mehr oder minder starke Anämie, die meist normochrom, in einem Fall (XI) hämolytisch war (55). Während bei den meisten Patienten Anämie bereits im Anfangsbefund festgestellt wurde, entstand sie in 2 Fällen (I, II) erst im späteren Verlauf der Krankheit teilweise als Folge der Chemo- und/oder Röntgentherapie (21, 32). In einem Fall (III) trat im Laufe der Krankheit für einige Monate, während der Zustand des Patienten stabil war, eine spontane Zunahme des Hämoglobinwertes auf den Normalwert ein (32).

Leukopenie und Thrombopenie bestanden in über der Hälfte der Fälle. Die Leukopenie wurde zum Teil den ganzen Krankheitsverlauf hindurch beobachtet (32), in einem Fall bestand nur im Anfangsbefund Leukopenie (Fall VIII) (56). In zwei anderen Fällen (I, II) trat Leukopenie, ebenso wie die Anämie in diesen Fällen, erst im Laufe der Krankheit teilweise als Folge der Chemo- und/oder Röntgentherapie ein (21, 32).

Eine Leukozytose wurde in zwei Fällen beobachtet. Bei einem dieser Fälle (IV) bestand sie nur im Anfangsbefund, später war die Leukozytenmenge normal (32). Im anderen Fall (VII) war die Leukozytose im Verlauf der Krankheit sehr ausgeprägt (20 000 Leukozyten/cmm) (7).

In der Mehrzahl der Fälle (I, III, IV, VI, VII) stellte man Eosinophilie im peripheren Blut fest (7, 21, 32). In einem dieser Fälle (IV) bestand Eosinophilie nur zu Krankheitsbeginn (32). Bei einem Patienten (III) verschwand die Eosinophilie auffälligerweise vorübergehend während zweier Pneumococcen-Pneumonien (32). Eosinophilie bestand in diesen Fällen nicht nur im Blut, sondern auch im Knochenmark und in den befallenen extramedullären Organen. Die Rolle der Eosinophilen in der

γ -Kettenkrankheit ist noch nicht geklärt (7).

Die Retikulozytenmenge war normal oder nur leicht vermehrt.

2.2.1.3.1.2 Klinisch-chemische Blutbefunde

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in den meisten Fällen mäßig beschleunigt. Ansonsten bestehen keine für die γ -Kettenkrankheit typischen Befunde. Serumkalzium und alkalische Phosphatase waren meist normal (21,32). Hyperurikämie und Azotämie bestanden in 5 Fällen (7,21,32).

2.2.1.3.2 Histologisch-zytologische Befunde

2.2.1.3.2.1 Knochenmark

Eine diffuse Infiltration des Knochenmarks mit typischen und atypischen Lymphocyten und Plasmazellen, oft in Verbindung mit einer Vermehrung der Eosinophilen ist charakteristisch für die γ -Kettenkrankheit. Nur in zwei Fällen (V, VI) bestand keine Zunahme der Plasmazellen (28,32), in einem dieser Fälle (VI) bestand eine erythroide Hyperplasie im Mark (28). Die Beschreibung der atypischen Plasmazellen und Lymphocyten variiert in den einzelnen Fällen. In einem Fall (I) sind es große Zellen mit diffusem Nuklearchromatinbild und oft mit kleinen Perjodsäure-Schiff-negativen Vakuolen im Zytoplasma (21). In einem anderen Fall (II) variierten die Plasmazellen von unreifen, runden Zellen mit großen Kernen und auffallenden Nukleolis bis zu reiferen Zellen mit niedrigerem Kern/Zytoplasmaverhältnis. In den reiferen Formen waren perinukleare, helle Zonen (Golgiregionen) sichtbar. Gelegentlich traten mitotische Bilder auf (32). Bei einem Patienten (IV) sprach man von Myelomzellen (32). In einem anderen Fall (VIII) wurden die wenigen, atypischen Plasmazellen, die hier vorkamen, als helle Zellen mit großen Vakuolen im Zytoplasma beschrieben (56). In diesem Fall bestand zwar keine Zunahme der Eosinophilen, aber ein seltsamer, enger

Kontakt zwischen den Eosinophilen und Plasmazellen. ZAWADZKI und Mitarbeiter (54) nehmen an, daß die Eosinophilen zur Immunreaktion in Beziehung stehen und möglicherweise von den Plasmazellen angezogen werden, die ein anomales, antigenetisches Protein (das γ -Kettenprotein) herstellen.

2.2.1.3.2.2 Extramedulläre Organe

Untersucht wurden Lymphknoten, Milz und Leber in fast allen Fällen (7, 21, 32, 54, 56), in zwei Fällen die Uvula (7, 56), in je einem Fall Glandula Parotis (21), ein Hautknoten (32) und die Nebennieren (32).

Abb. 1 zeigt eine Zusammenstellung der Zellelemente, die in den Infiltraten der extramedullären Organe der Patienten I - IX aus Tabelle I gefunden wurden.

Lymphknoten, Milz und Leber zeigen bei der γ -Kettenkrankheit ein diffuses, pleomorphes Infiltrat aus typischen und atypischen Plasmazellen und Lymphocyten, Retikulumzellen, Eosinophilen und nicht genau differenzierten Zellen. Die vorherrschenden Zellelemente sind in den meisten Fällen atypische, unreife Plasmazellen und Lymphocyten. Nur in einem Fall (VI) bestand keine Plasmazellhyperplasie, sondern eine maligne Proliferation vom retikulo-histiozytären Typ (28). In einem anderen Fall (I) waren herdförmige Retikulumzellaggregate, die in Lymphknoten, Glandula Parotis und einem kleinen Zungenulcus gefunden wurden, auffallend. Diese Retikulumzellen waren große, mononukleare Zellen mit leicht eosinophilem, fein granuliertem Zytoplasma, ovalen, gelappten Kernen und einzelnen Nukleolis. In ungefähr der Hälfte der Retikulumzellen war Perjodsäure-Schiff-positives, diastaseresistentes Material im Zytoplasma vorhanden. Daneben wurde in einigen Retikulumzellen pyroninophiles, durch Ribonuklease spaltbares Material gefunden. Es war also in einigen Zellen Ribonukleinsäure neben den Glykoproteindepots im Zytoplasma vorhanden. Diese Retikulumzellen dürften eine Rolle

P	Plasmaz. typ	Lymphoz. atyp	Lymphoz. typ	Zw.-F. L.P.	Zw.-F. P.R.	Ret.	Eos.	St.	Organe
I									Lymphknoten
II									Lymphknoten, Milz, Leber
III									Lymphknoten
IV									Lymphknoten, Milz, Leber
V									Lymphknoten
VI									Lymphknoten, Milz, Leber
VII									Lymphknoten
VIII									Lymphknoten
IX									Lymphknoten

Abb.1: Histologische Befunde der extramedullären Organe der Patienten I-IX aus Tabelle I mit γ -Schwerkettenkrankheit

atyp. = atypische

Eos. = Eosinophile

L. = Lymphoz. = Lymphocyten

P. = Plasmaz. = Plasmazellen

R. = Ret. = Retikulumzellen

St. = Rote Sternbergzellen

typ. = typische

Zw.-F.L.P. = Zwischenform zwischen Lymphocyten und Plasmazellen

Zw.-F.P.R. = Zwischenform zwischen Plasmazellen und Retikulumzellen

Datum	Gesamt- protein	Albumin	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Abnormale Zacke Mobilität	Gamma
Normalwerte	(6,5-8,2)	(3,5-4,8)	(0,2-0,4)	(0,5-0,9)	(0,7-1,2)		(0,9-1,6)
Fall I							
Oktober 1962	7,0	3,5	-	-	-	Spuren	vermehrt
Dezemb. 1962	7,1	1,3	-	-	-	5,4(B/γ)	Spuren
Fall II							
März 1963	5,0	2,8	0,3	0,5	0,5	0,45(B/γ)	0,45
Mai 1963	5,3	2,8	0,4	0,7	0,8	0,6	Spuren
Juli 1963	4,1	1,8	0,4	0,7	0,6	0,3	0,3
Fall III							
Sept. 1957	6,7	2,8	0,4	0,8	1,9	-	0,8
Dez. 1959	6,7	2,6	0,3	0,7	0,6	2,4(B/γ)	0,1
Fall IV							
Juli 1960	8,2	3,2	0,3	0,7		3,5 (B)	0,5
April 1960	7,8	3,7	-	-		-	-
Fall V							
Okt. 1960	7,5	3,3	0,3	0,4	-	3,3 (B)	0,2
Sept. 1963	8,0	2,5	0,4	0,5	-	4,3	0,3
Okt. 1963	7,0	2,2	0,5	0,6	-	3,6	0,2
Fall VI							
Okt. 1966	5,9	45%=2,7	6%=0,35	10%=0,6	36%=2,1	- (α ₂ /B)	3%=0,17
Fall VII							
Dez. 1966	6,9	2,4	-	-	-	- (B)	-
Fall VIII							
Mai 1958	8,4	3,6	0,5	0,8	1,2	-	2,3
Sept. 1966	6,5	2,8	0,3	0,4	-	2,3(γ)	0,7
April 1967	6,9	2,8	0,5	0,4	-	2,2	1,0
Mai 1967	5,9	2,0	0,4	0,3	-	1,7	0,7
Juli 1967	6,7	2,3	0,7	0,7	-	1,9	1,1

Tabelle II: γ-Schwerkettenkrankheit
Serumelektrophorese-Analysen (gr %) der Fälle I-VIII aus Tab. I

in der Synthese und Lagerung von Glykoprotein spielen (21). In diesem und einem zweiten Fall (VII) wurden in Lymphknotenbiopsieproben Rote-Sternberg-ähnliche Zellen gesehen, die jedoch in einem Fall (VII) in den Autopsieproben nicht mehr zu sehen waren. ELLMANN und BLOCH (7) erwogen deshalb die Möglichkeit, daß ein pathologisches Bild, das der Hodgkin's Krankheit ähnelt, zur Entwicklung des histologischen Bildes der γ -Schwerkettenkrankheit gehören könnte.

Autopsie zeigte in einem Fall (VII), daß der normale Aufbau von Lymphknoten und Milz völlig zerstört war (7). In einem anderen Fall (VIII) war das Lymphgewebe nur zum Teil atrophisch, die Kapsel war unversehrt, Bakterienzentren wurden nicht gesehen. Die rote Pulpa der Milz und die Sinusoide der Leber waren angeschoppert (56).

Ein Hautknoten wurde aufgrund der histologischen Befunde als "atypisches Granulom" bezeichnet (32). Er bestand aus Aggregaten von wenig differenzierten, pleomorphen Zellen, "epitheloide" Zellen genannt, die von atypischen Lymphozyten und Plasmazellen umgeben waren. Es waren keine Riesenzellen und keine Anzeichen von käsiger Degeneration zu sehen.

In zwei Fällen (VII, VIII) wurde das Gewebe der Uvula untersucht. Es bestand nur ein unpezifisches Ödem (7, 56).

2.2.1.3.3 Eiweißchemische und immunologische Befunde

2.2.1.3.3.1 Elektrophorese (Serum und Urin)

Wie auch bei den übrigen paraproteinämischen Hämoblastosen findet man bei einer γ -Kettenkrankheit charakteristischerweise einen schmalbasigen (M-Gradienten) im Elektrophorese-diagramm des Serums (oder auch des Urins) sowie eine deutliche Hypoalbuminämie (1,8 - 3,2 %).

Aus Tabelle II sind die genauen Ergebnisse der Elektrophoreseanalysen des Serums der Patienten I-VIII von Tabelle I zu ersehen.

Die Mehrzahl der M-Gradienten variiert zwischen dem β -und γ -Bereich. Im Gegensatz zu den meisten Paraproteinämien findet man bei der γ -Kettenkrankheit meist eine Normo- seltener eine Hypo-, aber nie eine Hyperproteinämie. Die normalen γ -Globuline sind fast immer vermindert, bei einem Patienten (VII) waren sie normal (7). Die Konzentrationen von α_1 - und α_2 -Globulinen sind normal. Die Konzentrationen des M-Gradienten sind von Fall zu Fall und in den verschiedenen Krankheitsphasen unterschiedlich (zwischen 0,3 und 2,7 g%). Im Anfangsstadium ist im Elektrophoresediagramm aufgrund der zu geringen Konzentration des anomalen Proteins oft noch kein M-Gradient zu sehen (21, 32). In einem dieser Fälle (I) fiel nur eine mäßige, diffuse Hypergammaglobulinämie auf. Das abnormale Protein war aber bereits zu diesem Zeitpunkt in Spuren vorhanden, wie die empfindlichere Methode der Immunelektrophorese zeigte (21). In einem anderen Fall (III) bestanden neben einer Hypoalbuminämie nur eine leichte Hypogammaglobulinämie und eine leichte Zunahme der β -Globuline (32). Obwohl das anomale Protein papierelektrophoretisch homogen war, wurden stärkegelelektrophoretisch in einigen Fällen (I, VII) mehrere Banden festgestellt (7, 21).

In allen Urinelektrophoresen fand man einen schmalbasigen M-Gradienten, dessen Mobilität mit der des entsprechenden Serumgradienten identisch war. Es handelt sich somit in Serum und Urin um dasselbe anomale Protein, das γ -Kettenprotein. Die tägliche Proteinausscheidung war bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Sie variierte von sehr geringen Werten (0,05 g/Tag bei Patient VII) bis zu den beträchtlichen Werten von 15 g/Tag (Patient III). Der Bence Jones-Test war immer negativ. In einigen Fällen (I, II, III) wurden neben dem γ -Kettenprotein kleinere Mengen von Albuminen und γ -Globulinen gefunden (21, 32).

In Abbildung 2a sind die Agargelelektrophoresebilder von Serum und Urin eines Patienten (VII) mit γ -Kettenkrankheit abgebildet. In Abbildung 2b ist das Elektrophoresediagramm von Serum und Urin dieses Patienten

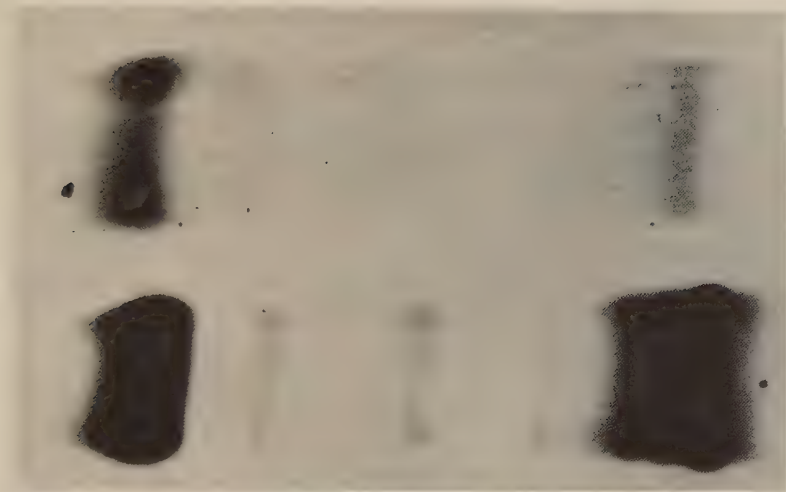


Abb.2a: Agarelektrophoresebilder von Urin (oben)und Serum (unten)
eines Patienten mit γ -Schwerketten-Krankheit nach
ELLMAN undBLOCH (1968)

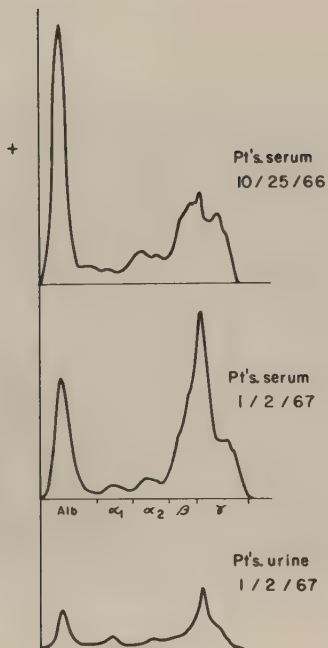


Abb.2b : Elektrophoresediagramm von Serum und Urin desselben Patienten wie in Abb.2a mit γ -Schwerkettenkrankheit nach ELLMAN und BLOCH (1968)

zu sehen. Der M-Gradient liegt charakteristischerweise zwischen β - und γ -Bereich.

2.2.1.3.3.2 Immunelektrophorese (Serum und Urin)

Charakteristisch für die γ -Kettenkrankheit ist eine verdichtete, pathologische Präzipitationslinie im β/γ -Bereich, die bei Anwendung von polyvalentem Antihumanserum und viel eindeutiger und konstanter durch Verwendung eines monospezifischen Anti- γ -Schwerkettenserums zur Darstellung kommt, jedoch nicht mit monospezifischen Anti- κ - oder Anti- λ -Leichtkettenserum. Eingehende, immunelektrophoretische Untersuchungen wurden zur Aufklärung der Struktur der Schwerkettenkrankheitsproteine durchgeführt (Siehe Abschnitt 2.3). Die Präzipitationslinien der normalen Immunglobuline G, A und M sind meist abgeschwächt (7, 28), was auf eine Verminderung der normalen Immunglobuline hinweist. Ein Fall (VIII) bildete eine Ausnahme. Hier waren aufgrund quantitativer Bestimmungen die normalen IgA deutlich erhöht, IgM- und IgG-Gehalte waren annähernd normal. ZAWADZKI und Mitarbeiter (56) führen dies auf die rheumatische Arthritis dieses Patienten zurück, da bei dieser Krankheit die Immunglobuline, besonders die IgA, häufig erhöht sind.

Abbildung 3 zeigt die Immunelektrophoresebilder von Serum und Urin der Patientin IX nach VAGER und Mitarbeitern (54) im Vergleich zu Normalserum.

Die Immunelektrophorese bringt den Beweis, daß Serum- und Urin-Protein identisch sind. Das Urinprotein ist ebenso wie das Serumprotein nicht durch Anti-L-Kettenserum darstellbar. In einem Fall (VI) wurde jedoch ein Bence Jones-Protein vom Typ κ in sehr geringer Konzentration im Urin gefunden (28).

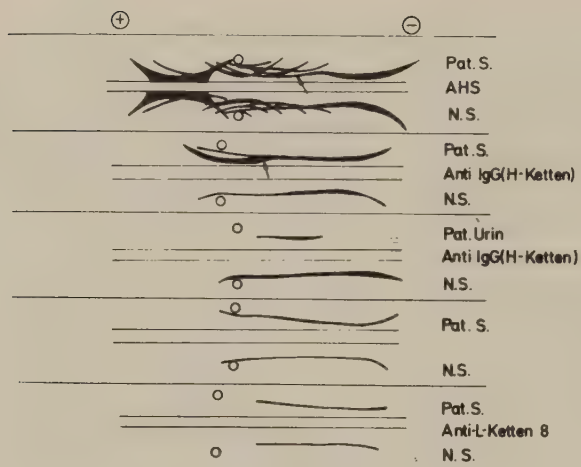


Abb.3 : Schematische Darstellung der Immunelektrophoresebilder eines Patienten mit γ -Schwerkettenkrankheit im Vergleich zu Normalserum nach WAGER und Mitarbeitern(1969)
 AHS = Antihumanserum
 N.S.= Normalserum
 Pat.S. = Patientenserum

2.2.1.3.3.3 Sedimentationsanalyse

Sedimentationsanalysen wurden an fast allen anomalen Schwerkettenproteinen durchgeführt (7,21,28,32,54,56). (Siehe auch Abschnitt 2.3). Das γ -Kettenprotein lokalisiert sich im Ultrazentrifugendiagramm in der A-Komponente. In den meisten Fällen ist die G-Komponente reduziert. Die Mehrzahl der Sedimentationsgeschwindigkeiten S_{20W} liegen zwischen 3,7 und 3,9, was einem Molekulargewicht von 52 000 - 54 000 entspricht. Daneben kamen ein etwas höherer S_{20W} -Wert von 4,1 und ein bedeutend niedriger S_{20W} -Wert von 3,0 vor (7,56). Ultrazentrifugenerhebungen am Protein von Fall XI sprachen für Moleküle von verschiedener Größe: Für 75% des untersuchten Materials errechnete sich ein Molekulargewicht von 40 000, während die übrigen 25% ein Molekulargewicht von über 115 000 haben mußten. Bei einem Patienten (VIII) wurde im konzentrierten Urin noch eine zweite kleinere Komponente mit einem S_{20W} -Wert von 2,1 festgestellt (56).

2.2.1.3.4 Skelettbefunde

Bei keinem der Patienten, die diesbezüglich untersucht wurden, zeigten sich röntgenologisch (7,21,32,28,56) oder histologisch (32) pathologische osteoblastische oder osteolytische Prozesse.

2.2.1.3.5 Nierenfunktion

FRANKLIN und Mitarbeiter (21) stellen bei ihrem ersten Patienten (I) eine leichte Verminderung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren fest und erwägen, daß dieser Nierenschaden eventuell mit der Filtration des anomalen Proteins zusammenhängen könnte. In den späteren Fällen wurden keine Nierenschäden beobachtet.

2.2.1.3.6 Amyloidose

Untersuchungen auf Amyloidose wurden nicht angestellt.

2.2.1.3.7 Sonstiges

In einigen Fällen (V,VI,VIII) beobachtete man Hypertonie (28, 32,56).Chromosomenaberrationen wurden nicht gefunden (56).

2.2.1.4 Diagnose und Differentialdiagnose

Von anderen Paraproteinämien und malignen Lymphomen läßt sich die γ -Schwerkettenkrankheit durch den Nachweis des γ -Kettenproteins in Serum und Urin differenzieren. Der sichere Nachweis des Proteins gelingt durch Immunelektrophorese: Bei Anwendung von polyvalenten Antiseren und, noch eindeutiger, bei Verwendung von monospzifischen Anti- γ -Serum kommt eine verdichtete Präzipitationslinie im β/γ -Bereich zur Darstellung, die nicht mit Anti- κ - oder Anti- λ -Leichtkettenserum sichtbar wird. Serum- und Urin-Protein sind in jedem Fall identisch. Der Bence Jones-Test fällt immer negativ aus.

2.2.1.5 Therapie

Behandlung mit Cyclophosphamiden, Melphalan und Steroiden brachte nur wenig oder keine Besserung (7,32). Röntgen- und Kobaltbestrahlungen führten zu vorübergehendem Rückgang der Milz- und Lymphknotenschwellungen (21,32).

2.2.1.6 Dauer, Verlauf und Prognose

Die Krankheitsdauer, die von Fall zu Fall verschieden war, reichte von 4 Monaten bis zu 3 Jahren, nach OSSERMANN (31) sogar bis zu 5 Jahren. Der Verlauf der Krankheit ist mehr oder minder progressiv. In einem Fall (III) wurde eine spontane Zustandsbesserung beobachtet, die mehrere Monate anhielt (32). Die direkten Todesursachen sind meist Pneumonien oder Septikämien. Die Prognose der Krankheit ist infaust.

Lit.	Patient Alter Geschl.	Abstammung	Lebensraum	Subkl. Diffuses Lymphom	Malabsorp- tionssyn- drom	Hepat., Splen., gener. Lymphad.
37, 41 46, 46	I 22 ♀	arabisch	Mittelmeer- raum	IgA1 +	+	-
41, 47 48	II 24 ♀	arabisch	Mittelmeer- raum	IgA1 +	+	-
41, 47 48	III 20-25 ♂	franz. und kambod- schanisch	Eurasien	IgA1 +	+	-
41, 47 46	IV 20-25 -	arabisch	Mittelmeer- raum	IgA1 +	+	-
43, 47	V jung	unbekannt	Mittelmeer- raum	- +	+	unbekannt
2, 4	VI 21 ♀	nicht ara- bisch oder jüdisch	Mittelmeer- raum	IgA1 +	+	-
2, 4	VII 44 ♀	nicht ara- bisch oder jüdisch	Mittelmeer- raum	IgA1 +	+	geringe Hepat.
2, 4	VIII 23 ♀	nicht ara- bisch oder jüdisch	Mittelmeer- raum	IgA1 +	+	-
44	IX-XVI 4 unter 15 49, 4 ♂	5 davon ara- bisch oder jüdisch	5 davon aus Mittelmeer- raum	- +	+	unbekannt
31	XVII unbek. und ♂	spanisch und indisch	Südamerika	- +	+	unbekannt

Tabelle III : α -Schwerkettenkrankheit. 17 Fälle mit klinisch-pathologischem Bild

Abkürzungen:

franz.=französisch, gener.Lymph.=generalisierte Lymphadenopathie,
Geschl.=Geschlecht, Hepat.=Hepatomegalie, Lit.=Literatur, Splen.=
Splenomegalie, Subkl.=Subklasse (des α -Kettenproteins), unbek.=unbekannt

2.2.1.7 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der γ -Schwerkettenkrankheit sind noch nicht geklärt. Erhebungen der Familienanamnesen in den Fällen I und VIII brachten keine Hinweise (2,37).

Nach OSSERMANN (31) könnte wie in anderen Plasmazell dyskrasien eine vorhergehende, chronische RES-Stimulation für die Pathogenese der γ -Kettenkrankheit von Bedeutung sein. Diese Annahme stützt sich darauf, daß in einem Fall (III) zwei Jahre vor Entwicklung der γ -Kettenkrankheit ein ungewöhnlicher granulomatöser Hauttumor beobachtet wurde und daß ein weiterer Patient seit mehreren Jahren an rheumatischer Arthritis litt. In der Ätiologie spielen nach OSSERMANN (31) möglicherweise Virusinfektionen eine Rolle, da in FRANKLIN's erstem Fall (21) im Prodromalstadium vor Entwicklung des M-Gradienten in der Serumelektrophorese eine diffuse Hypergammaglobulinämie zu beobachten war und da außerdem in diesem Fall elektronenmikroskopisch virusähnliche Teilchen in einigen anomalen Plasmazellen und Lymphocyten gesehen wurden.

2.2.2 α -Schwerkettenkrankheit

Synonyma: IgA-Schwerkettenkrankheit, α -Kettenkrankheit, IgA-oder α -Heavy Chain Disease, α -Chain Disease, IgA-oder α -HCD, α -CD)

2.2.2.1 Häufigkeit, Alters-, Geschlechts- und ethnologisch-geographische Verteilung

Seit dem ersten Fall von α -Kettenkrankheit im Jahre 1968 (37, 46) sind nach SELIGMANN (42) bis 1972 insgesamt 35 Fälle beobachtet worden. Davon wurden nur 17 Fälle näher beschrieben (2,4,31,37,41,44,46,47,48).

Tabelle III bringt eine Zusammenstellung dieser 17 Fälle (I-XVII) einer α -Kettenkrankheit mit Hauptmerkmalen des klinisch-pathologischen Bildes.

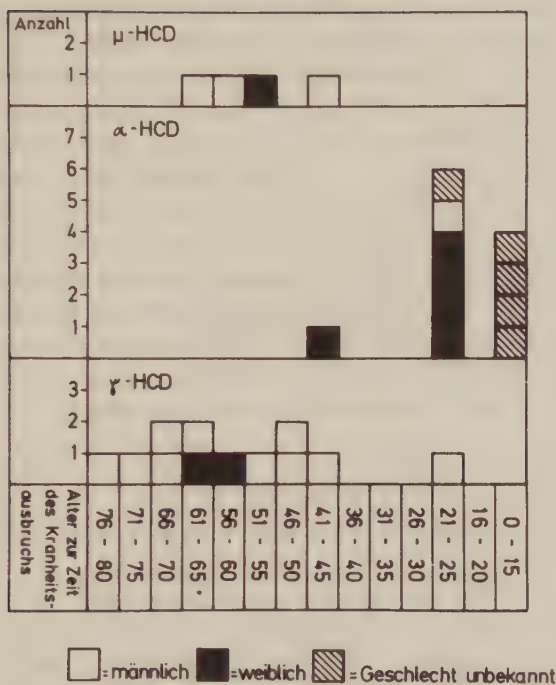


Abb.4 : Alters- und Geschlechtsverteilung von 12 Patienten mit γ -, 11 Patienten mit α - und 4 Patienten mit μ -Schwerkettenkrankheit

Am ausführlichsten sind die Fälle I-IV von SELIGMANN und RAMBAUD (48) und die Fälle VI-VIII von BONOMO und Mitarbeitern (2) beschrieben. In diesen Fällen ist auch die Subklasse des α -Kettenproteins bestimmt, sie gehören alle der Subklasse IgA₁ an. Während das Durchschnittsalter der Patienten mit γ -Kettenkrankheit bei 58 Jahren liegt (vgl. Tab. I), werden von der α -Kettenkrankheit vor allem junge Menschen zwischen 20 und 25 Jahren befallen. Die 4 jüngsten Patienten waren unter 15 Jahre alt (44), das mit Abstand höchste Alter war 44 Jahre (2).

Auch die Geschlechtsdisposition von α - und γ -Kettenkrankheit ist verschieden. Die α -Kettenkrankheit kommt mit 59% (10 Frauen unter 17 Fällen) häufiger beim weiblichen Geschlecht vor, die γ -Kettenkrankheit dagegen mit 62% (9 Männer unter 11 Fällen) eindeutig häufiger beim männlichen Geschlecht.

In Abbildung 4 sind die Alters- und Geschlechtsverteilung von 12 Fällen mit γ -, 11 Fällen mit α - und 4 Fällen mit μ -Kettenkrankheit graphisch dargestellt. Alter und Geschlecht der übrigen Fälle sind nicht genau bekannt.

Auffallend ist das überwiegende Vorkommen der α -Kettenkrankheit bei der Bevölkerung des Mittelmeerraumes (Tab. III). Die meisten Patienten von SELIGMANN und Mitarbeitern (45), Araber und nichteuropäische Juden, und die 3 Patienten von BONOMO und Mitarbeitern (2), Südtaliener ohne arabische oder jüdische Vorfahren, stammen aus dem Mittelmeerraum. Die α -Kettenkrankheit ist aber nicht ausschließlich auf die Bevölkerung dieses Gebietes beschränkt, sondern wird auch vereinzelt bei der Bevölkerung anderer Länder angetroffen: Ein Patient von SELIGMANN und RAMBAUD (48) ist Eurasier mit französisch-kambodschanischer Abstammung und ein Patient von OSSERMANN (31) stammt aus Südamerika und ist spanisch-indischer Abstammung.

Abstammung und Lebensraum der Mehrzahl der Patienten wie auch das klinisch-pathologische Bild der α -Kettenkrankheit (siehe Abschnitte 2.2.2.2 und 2.2.2.3.2) stimmen mit der "Mediterranen Form" des Abdominallymphoms überein, die von israelischen

Autoren beschrieben wird und häufig bei Arabern und nicht-europäischen Juden vorkommt (5,11,25,38,40). Leider liegen in all diesen Fällen bis heute keine genauen Analysen der Immunglobuline vor, sodaß nicht feststeht, ob es sich auch hier um α -Kettenkrankheit handelt.

2.2.2.2 Klinische Symptomatologie

Das klinische Bild der α -Kettenkrankheit wird von einem malignen Lymphom, das sich über die ganze Dünndarmwand ausbreitet, bestimmt. Damit steht eine intestinale Resorptionsstörung mit chronischer Diarrhoe, gehäuftem Erbrechen, Bauchschmerzen und -krämpfen, Appetitlosigkeit, Abneigung gegen Fleisch- und Fett-nahrung und progressivem Gewichtsverlust bis zu extremer Ab-zehrung (Malabsorptionssyndrom genannt), im Vordergrund der Krankheit. Der Bauch ist meist diffus aufgetrieben, Palpation kann schmerzhaft sein. Perioden von Obstipation neben der Diarrhoe wurden beobachtet. Weitere objektive Zeichen waren: Haarausfall, Amenorrhoe, Haut- und Schleimhaut austrocknung, Trommelschlägelfinger, Zeichen von Hypokalzämie (z.B. Tetanie, positive Trousseau), Ödeme an Fußknöchel und Prätibia, Anämie und vorzeitiges Altern. Mit Progredienz der Krankheit kommt es schließlich zu gänzlichem Kräfteverfall und Kachexie.

Leber, Milz und Lymphknoten sind in der Regel nicht tastbar vergrößert. Eine gesteigerte Infektionsneigung wurde nicht beobachtet.

2.2.2.3 Befunde

2.2.2.3.1 Hämatologische Befunde

2.2.2.3.1.1 Peripheres Blutbild

Anämie bestand in allen 4 Fällen (I, VI-VIII) bei denen Angaben über das periphere Blutbild gemacht wurden. Sie war in einem Fall (I) leicht hypochrom (37), in den anderen 3 Fällen (VI-VIII) normochrom (2), in 2 dieser letzteren Fälle (VI, VIII)

bestand außerdem eine Leukocytose.

2.2.2.3.1.2 Klinisch-chemische Blutbefunde

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in allen 3 Fällen, von denen sie bekannt ist, deutlich erhöht (2). Kalium und Kalziumspiegel waren in allen 4 Fällen, in denen sie bestimmt wurden, erniedrigt, der Zuckerspiegel war normal, der Harnstoffspiegel erhöht (2,37). Der Cholesterinspiegel war in den 3 diesbezüglich untersuchten Fällen erniedrigt (2,37). Die alkalische Phosphatase, die in einem Fall (I) bestimmt wurde, war erhöht, wahrscheinlich infolge vermehrter Produktion dieses Enzyms im Darm (37).

2.2.2.3.2 Histologisch-zytologische Befunde

2.2.2.3.2.1 Knochenmark

Histologische Befunde des Knochenmarks liegen nur in 3 Fällen (I, VI, VII) vor. Sie waren im allgemeinen nicht sehr auffällig. In einem Fall wurde eine leichte Zunahme an orthochromatischen Erythrocyten (VII), Eosinophilen und Histiocyten bemerkt (2). In einem Fall (I) bestand eine geringe Infiltration des Knochenmarks mit Plasmazellen, Lymphocyten und lymphoiden Zellen. In einigen Plasma- und lymphoiden Zellen wurde ein großes Einschlusskörperchen beobachtet. Immunfluoreszenzuntersuchungen des Knochenmarks zeigten, daß diese Zellen das abnormale Protein produzierten (37). Im dritten Fall (VI) war eine leichte Verminderung der zellulären Elemente zu bemerken. Lymphocyten und Plasmazellen waren an Zahl und Gestalt normal (2).

2.2.2.3.2.2 Extramedulläre Organe

Charakteristisch für die α -Kettenkrankheit ist eine diffuse, neoplastische Proliferation der Lamina propria des Dünndarms in seiner ganzen Länge und der mesenterialen Lymphknoten (2, 31, 37, 43, 48). Das dichte Infiltrat ist pleomorph und besteht

aus Plasmazellen, Lymphocyten, Retikulumzellen, Makrophagen, polymorphkernigen Leukozyten und Eosinophilen, wobei die Elemente der Plasmazellreihen in den meisten Fällen überwiegen. Bei RAMBAUD und Mitarbeitern (37) sind die Plasmazellen als hauptsächlich jugendliche, nichtdystrophische Formen mit Kernen, die ein feines, regelmäßiges Chromatinbild, oft einen deutlichen Nukleolus und eine verdickte Nuklearmembran haben, beschrieben. Die meisten dieser Zellen waren leicht PAS-positiv, ein paar gaben eine starke PAS-Färbung. Das Infiltrat der mesenterialen Lymphknoten wurde in einem Fall (I) als Plasmazellsarkom (48), in einem anderen Fall (VIII) als Retikulumzellsarkom (2) und in einem dritten Fall (VI) als malignes Lymphom mit vermehrten plasmazytoiden Zellen (2) interpretiert. Im Gegensatz zu den Veränderungen der mesenterialen Lymphknoten fand man in den anderen lymphatischen Organen keine oder nur minimale Veränderungen.

Neben der neoplastischen Proliferation der Lamina propria bestand in allen Fällen eine starke Zottenatrophie und eine extreme Verminderung der Lieberkühn'schen Krypten. Nach RAMBAUD und Mitarbeitern (37) besteht kein Zweifel an der tumorösen Natur des Infiltrats, da der extremen Verminderung der Krypten nur leichte Veränderungen der Epithelzellen in den nichtulcerierten Zonen gegenüber stehen und da das dichte, diffuse Infiltrat keine Spur von follikulärer Struktur zeigt.

2.2.2.3.3 Eiweißchemische und immunologische Befunde

2.2.2.3.3.1 Elektrophorese (Serum und Urin)

In einigen Fällen (I, VI) zeigt sich die IgA-Anomalie als eine breitbasig heterogene Bande im α/β -Bereich (2, 46), in anderen Fällen (VII, VIII) ist keine abnormale Bande

im Serumelektrophoresebild zu sehen, sondern nur eine geringe Zunahme der α_2 -Globuline (2). Die Heterogenität der abnormalen Bande ist auf die Polymerenbildung des α -Kettenproteins zurückzuführen, wie sich in Sedimentations- und Filtrationsanalysen zeigt. Daneben besteht fast immer eine Hypoalbuminämie und eine Hypogammaglobulinämie (2,46,48).

Auch im Elektrophoresebild des konzentrierten Urins wurde nur manchmal die heterogene Bande des dazugehörigen Serumproteins gesehen. Die Menge der Proteinausscheidung variiert von Tag zu Tag und ist bei den einzelnen Patienten unterschiedlich mit Werten von 0,05 mg - 1,0 g/l. Die im Vergleich zur Ausscheidung der γ -Kettenproteine relativ niedrige Konzentration der α -Kettenproteine ist ebenfalls durch die Polymerenbildung zu erklären. Der Bence Jones-Test ist immer negativ (2,46,48).

2.2.2.3.3.2 Immunelektrophorese (Serum und Urin)

Das α -Kettenprotein kommt in der Immunelektrophorese in allen Fällen mit polyvalenten Antihumanseren und deutlicher mit spezifischem Anti- α -Kettenserum zur Darstellung. Die α -Kettenproteinpräzipitationslinie stellt sich in den meisten Fällen als eine gebogene, heterogene Linie dar, die vom α - bis in den β -Bereich reicht und oft mit ihren Enden die IgG- und die Albuminlinie kreuzt. In Immunelektrophoresen mit polyvalenten Anti-IgA-Seren kann die IgA-Anomalie, verborgen zwischen den α_2 -Globulinen, leicht übersehen werden.

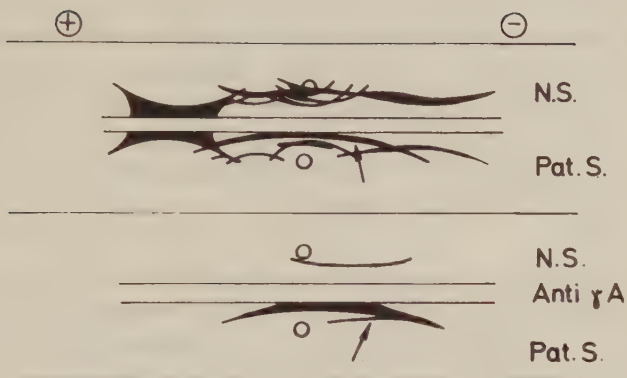


Abb.5 : Schematische Darstellung der immunelektrophoretischen Untersuchungen des Serums eines Patienten mit α -Schwerkettenkrankheit nach SELIGMANN und RAMBAUD (1969); oben mit Anti-Human-Normalserum, unten mit monospezifischem Anti-IgA-Serum
 Anti- γ A = Anti-IgA-Serum
 N.S. = Normalserum
 Pat.S. = Patientenserum

Auch in diesen Fällen wird sie deutlich mit monospezifischen Anti-IgA-Seren sichtbar. Neben der beschriebenen α -Kettenlinie kommt manchmal bei Anwendung von Anti-IgA-Serum eine zweite Linie zur Darstellung, die der normalen IgA-Linie entspricht und mit der ersten am kathodischen Ende eventuell einen Sporn bildet (doppelte IgA-Linie). Charakteristischerweise kann die Präzipitationslinie des α -Kettenproteins nicht mit Anti-L-Kettenserum zur Darstellung gebracht werden. Aufgrund immunoelektrophoretischer Untersuchungen gehören alle 7 bis jetzt untersuchten α -Kettenproteine zur Subklasse IgA₁ (2, 4, 46, 47, 48).

Abbildung 5 zeigt immunoelektrophoretische Untersuchungen des Serums eines Patienten von SELIGMANN und RAMBAUD (46). Die Präzipitinlinie des α -Kettenproteins ist heterogen und kreuzt die Albumin- und IgG-Linie.

Eine quantitative, immunchemische Analyse wurde in 7 Fällen (I-IV, VI-VIII) ausgeführt (2, 47). Die IgG- und IgM-Gehalte der Seren waren normal oder nur leicht erniedrigt, die IgG-Gehalte waren in 2 Fällen (I, II) zeitweise auch stärker erniedrigt. κ - und λ -L-Ketten waren bei den IgG- und IgM-Globulinen, soweit untersucht, im normalen Verhältnis vorhanden. In 6 (I-IV, VII, VIII) der 7 Fälle waren auch mehr oder weniger normale IgA-Globuline vorhanden.

Das α -Kettenprotein war immunoelektrophoretisch immer auch im Urin nachweisbar. Auch kleinere Mengen von Albuminen und anderen Proteinen wurden im Urin festgestellt. In allen 7 (I-IV, VI-VIII) untersuchten Fällen wurden Spuren von freien L-Ketten beider Typen gefunden (2, 47).

Daneben fand man das abnormale Protein, soweit untersucht, in der Jejunumflüssigkeit und im Gesamtspeichel, nicht aber im Parotisspeichel und in der Tränenflüssigkeit (2, 47).

2.2.2.3.3 Sedimentationsanalyse und Gelfiltrationsbefunde

Ultrazentrifugationsuntersuchungen der isolierten, abnormalen Proteine zeigten in allen untersuchten Fällen (I, II, IV, VI, VII) Polydispersität. Dies war auf die Polymerenbildung der Proteine zurückzuführen (2, 47). Aufgrund von Gelfiltrationsuntersuchungen der reduzierten und alkylierten Proteine erhielt man Molekulargewichte von 36 000-38 000 (47).

2.2.2.3.4 Röntgenbefunde des Verdauungstraktes

In allen 3 untersuchten Fällen (I, VI, VII) zeigte der Dünndarm in seiner ganzen Länge ein irreguläres Bild mit Erweiterung und Dislokation der Darmschlingen, Abflachung und Verdickung oder Verlust der Mukosafalten, Flockung und Segmentierung des Bariumbildes. Ösophagus, Magen und Duodenum waren weitgehend normal. Ebenso zeigte das Colon nur leichte Veränderungen nach Bariumeinlauf (2, 37). In einem Fall (VII) sah man mehrere Knotenbildungen in der Dünndarmwand, die als lymphoide Hyperplasie gedeutet wurden. Eine Dislokation des Ileums in diesem Fall deutete auf eine extraluminale Veränderung hin, die möglicherweise in vergrößerten Mesenteriallymphknoten bestand (2).

2.2.2.3.5 Faecesbefunde

Die Stühle ähnelten Fettstühlen und waren, soweit beschrieben, meist flüssig, homogen und von beiger Farbe (37).

Stuhlkulturen waren in allen 4 Fällen (I, VI, VII), in denen sie angelegt wurden, negativ für Bakterien und Parasiten. Das Neutralfett war meist vermehrt, okkultes Blut wurde in 2 Fällen (VI, VII) festgestellt (2, 37).

2.2.2.3.6 Skelettbefunde

In keinem der Fälle wurden röntgenologisch Skelettveränderungen festgestellt (2,37,43). In einem Fall (I) jedoch zeigten sich histologisch Veränderungen in einer Hüftbeinkammbiopsieprobe. In der Knochenrinde war eine Lakune vorhanden, die Fasergewebe und viele Zellen, die atypische Plasmazellen zu sein schienen, enthielt. Die Spongiosa war verwaschen. Vermehrte Knochenreabsorption war feststellbar (37).

2.2.2.3.7 Amyloidose

Nur eine Patientin (I) wurde auf Amyloidose untersucht. Die Untersuchung fiel bei Magen-, Rectum-, Leber- und Zahnfleischbiopsieprobe negativ aus (37).

2.2.2.3.8 Sonstiges

In einem Fall (I) wurde der Karyotyp untersucht. Im peripheren Blut fand man 23 normale Zellen und 2 Zellen, denen ein Chromosom vom Typ G und ein anderes Chromosom fehlten. Im Knochenmark war der Karyotyp normal, es wurden aber nur wenige Zellen untersucht (37).

Quantitative, bakteriologische Untersuchung der Jejunumflüssigkeit in einem Fall (I) ergab: 3×10^3 /ml Streptococci 1×10^4 /ml Sproßpilzorganismen, Parasiten negativ (37).

Orale Glukose-, Laktose- und Xylose-Toleranzteste ergaben nur flache Kurven infolge der gestörten Darmresorption (2,31,37). Bei einer Patientin stellte man Beckenwirbelentzündung und Mesenteriallymphknotenentuberkulose in Verbindung mit der α -Kettenkrankheit fest (27).

2.2.2.4 Diagnose und Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch wurden Appendicitis, chronische Colitis, nicht-tropische Sprue und Atrophie des Dünndarms mit entzündlich-lymphoider Hyperplasie, bedingt durch Giardia lamblia, erwogen (2,37). Gegen diese Diagnosen sprachen schon allein die nur geringen Erfolge oder das Versagen der jeweiligen Behandlungsmethoden: Operation gegen Apendicitis, Glutenfreie Diät gegen Sprue, Sulfonamide und Corticosteroide gegen Colitis, Metronidazol gegen Giardia lamblia.

Die malignen Intestinumlymphome, die in Europa und den USA überwiegen, sind knotiger Natur, zeigen kaum ein Malabsorptionssyndrom und kommen vor allem bei älteren Menschen vor. Von diesen unterscheidet sich die "Mediterrane Form" des Abdominallymphoms sowie die α -Kettenkrankheit durch den diffusen Charakter des Infiltrats, das sich über die ganze Länge des Dünndarms ausbreitet, durch das schwere Malabsorptionssyndrom und das Überwiegen bei jungen Menschen der Bevölkerung des Mittelmeerraumes.

Für die entgültige Diagnose der α -Kettenkrankheit ist die Immunelektrophorese von Serum und Urin entscheidend. Das α -Kettenprotein stellt sich als gebogene, heterogene Präzipitationslinie im α/β -Bereich mit polyvalenten Antihumanseren und eindeutiger mit monospezifischen Anti-IgA-Seren dar, nicht aber mit Anti-Leichtkettenseren. Die Proteinurie ist immer Bence Jones-negativ.

Es ist bekannt, daß sich bei einigen Paraproteinen aufgrund ungewöhnlicher, struktureller Merkmale κ - oder λ -L-Kettenantigendeterminanten, obwohl vorhanden, immunologisch nicht typisieren lassen. In solchen Fällen sind jedoch nach Reduktion und Alkylation der Proteine die L-Ketten für gewöhnlich leicht typisierbar.

Ob in allen Fällen der "Mediterranen Form" des Abdominallymphoms ein α -Kettenprotein vorliegt, ist noch nicht geklärt.

2.2.2.5 Therapie

Gluten-freie Diät brachte in keinem Fall eine Besserung. Prednison, Melphalan, Chlorambucil, vermehrte Flüssigkeitszufuhr und Infusionen von Albuminen, Aminosäuren, Calcium und Vitaminen brachten nur vorübergehende oder keine Erfolge (2,37).

2.2.2.6 Dauer, Verlauf und Prognose

Die Krankheitsdauer lag zwischen 6 Monaten und 6 Jahren. Der Beginn der Erkrankung ist meist rapid und ohne bedeutsame Vorgeschichte, der Verlauf chronisch mit häufiger, akuter Exacerbation (2,37). Nur in einem Fall (XVII) gingen Sprue-ähnliche Symptome dem Beginn der Erkrankung mehrere Jahre voraus (31). Die Prognose ist infaust.

2.2.2.7 Ätiologie und Pathogenese

Wegen der auffälligen Prädisposition für wenige Völkergruppen (Araber und nicht-europäische Juden) aus einer bestimmten Gegend (Mittelmeerraum) werden von SELIGMANN und Mitarbeitern (47) vor allem genetische Faktoren und Umweltfaktoren, wie Darmmikroorganismen, für die Ätiologie und Pathogenese der α -Kettenkrankheit diskutiert. Untersuchungen der Verwandten der Patienten dieser Autoren brachten bis jetzt wenig informative Ergebnisse. BONOMO und Mitarbeiter (2) fanden bei der Untersuchung der Serumproteine von Verwandten ersten Grades einer Patientin Anomalien in der IgA-Region, die dem α -Kettenprotein ähnlich waren. Dieselben Autoren halten auch die Tatsache, daß alle 7 bis jetzt identifizierten α -Kettenproteine zur Subklasse IgA₁ gehören, für ein Anzeichen genetischer Prädisposition. Nach OSSERMANN (31) liegt das Hauptgewicht bei der Entstehung der α -Kettenkrankheit in Umwelts- und Ernährungsfaktoren, da die Krankheit nicht ausschließlich auf die Bevölkerung des Mittelmeerraumes beschränkt ist.

Lit.	Patient Alter Geschl.	frühere klin. Diagnose	Hepato- spleno- megalie	Lympha- deno- pathie	patholo- gische Frakturen	Anämie	Amyloidose	vakuolige Plasmazellen im Knochenm.
1,3,9 10,20, 58	I 58 ♂	chron.- lymphat. Leukämie	+	-	+	+	+	+
26,29	II unbek. unbek.	Ulkus über der Parotis	massive Splenomegalie	-	-	unbek.	-	unbek.
16,29	III 61 ♂	chron.- lymphat. Leukämie	+	-	-	unbek.	-	+
29	IV 53 ♀	chron.- lymphat. Leukämie	+	-	+	+	-	+
23	V 43 ♂	lympho- prolif. System- erkrank.	+	Hals- lymph- knoten tastbar	-	+	-	+

Tabelle IV : μ-Schwerkettenkrankheit. 5 Fälle mit klinisch-pathologischem Bild

Abkürzungen: chron.-lymphat.=chronisch-lymphatische, Geschl.=Geschlecht, Knochenm.=Knochenmark, Lit.=Literatur, Lympho-prolif. Systemerkrank.=Lympho-proliferative Systemerkrankung, unbek.=unbekannt

2.2.3 μ -Schwerkettenkrankheit

(Synonyma: IgM-Schwerkettenkrankheit, μ -Kettenkrankheit, IgM-oder μ -Heavy Chain Disease, IgM-oder μ -HCD, μ -CD)

2.2.3.1 Häufigkeits-, Alters-, Geschlechts- und ethnologisch-geographische Verteilung

Seit dem ersten Fall einer μ -Kettenkrankheit im Jahre 1969 von FORTE und Mitarbeitern (10) sind bis Ende 1972 5 Fälle von μ -Kettenkrankheit bekannt geworden (1,3,9,10,16,20,23,29,49,57,58,).

In Tabelle IV sind diese Fälle als Patienten I-V mit klinisch-pathologischen Hauptmerkmalen aufgeführt.

Alle Patienten waren, soweit bekannt, zur Zeit der Diagnose der μ -Kettenkrankheit über 40 Jahre alt, das Durchschnittsalter liegt bei 54 Jahren. Das Durchschnittsalter zur Zeit des vermutlichen Krankheitsbeginns liegt wahrscheinlich einige Jahre darunter, da das Grundleiden, chronisch lymphatische Leukämie, in drei Fällen (I, III, IV) schon 6 bis 21 Jahre vor Diagnose der μ -Kettenkrankheit bestand (29). Unter den 4 Fällen, deren Geschlechtszugehörigkeit bekannt ist, waren 3 Männer und eine Frau. Auf eine Geschlechtsdisposition kann man aufgrund der geringen Zahl bekannter Fälle nicht schließen.

In Abbildung 4, die die Alters- und Geschlechtsverteilung von 12 Fällen mit γ - und 11 Fällen mit α -Kettenkrankheit zeigt, sind zum Vergleich auch diese vier Fälle mit μ -Kettenkrankheit, deren Alter und Geschlecht bekannt ist, eingetragen.

Über die ethnologisch-geographische Abstammung der Patienten mit μ -Kettenkrankheit ist wenig bekannt; der Patient von FORTE und Mitarbeitern (1,9), von dem als einzigem darüber Angaben gemacht wurden, stammt aus dem Kaukasus.

2.2.3.2 Klinische Symptomatologie

In drei der 5 Fälle (I,III,IV) wurde mehrere Jahre vor Diagnose der μ -Kettenkrankheit eine chronisch lymphatische Leukämie festgesellt, die von da an das Krankheitsbild beherrschte (1,9,23). In einem weiteren Fall (V) war die lymphatische Leukämie wenig ausgeprägt. GERMANN und Mitarbeiter (23) wählten deshalb vor Erkennen der μ -Kettenkrankheit die Bezeichnung "lymphoproliferative Systemerkrankung" statt der genauer definierten Diagnose "chronisch lymphatische Leukämie". In diesem Fall stand seit mehreren Jahren eine schwere normochrome Anämie im Vordergrund der Krankheit. Unter mäßiger normochromer Anämie litten auch die 3 erstgenannten Patienten (I,III,IV). Weiteres klinisches Hauptsymptom war in allen 4 aufgeführten Fällen (I,III,IV,V) eine deutliche Hepatosplenomegalie. Vorübergehendes Zurückgehen der Hepatosplenomegalie im Laufe der Krankheit kann vorkommen (29). Der Fall II von JOSEPHSON und Mitarbeitern (26) unterschied sich in den klinischen Hauptsymptomen wie auch in biochemischen Eigenschaften (siehe Abschnitt "Eiweißchemische und immunologische Befunde") wesentlich von den übrigen 4 Fällen. Hier wurde keine chronisch-lymphatische Leukämie und auch keine Hepatosplenomegalie diagnostiziert. Die klinischen Hauptsymptome in diesem Fall waren eine ulzerierende Läsion über der linken Parotisdrüse und dem linken Ohr und eine massive Splenomegalie. Eine multiple Lymphadenopathie konnte klinisch in keinem Fall festgestellt werden. Ein einzelner, vergrößerter Lymphknoten (Halslymphknoten) war in einem Fall (V) zu tasten (23). Eine pathologische Knochenfraktur diagnostizierte man eindeutig in einem Fall (I). In dem Fall (IV) von LEE und Mitarbeitern (29) kam es im Laufe der Krankheit mehrmals zu Knochenfrakturen, deren pathologische Natur nicht eindeutig geklärt werden konnte. Häufige Infektionen (Pneumonie, Influenza) traten in einem Fall (IV) auf; wahrscheinlich infolge des bestehenden Antikörpermangelsyndroms (29). Daneben wurden folgende Begleiterscheinun-

gen festgestellt: In einem Fall (I) Psoriasis und ein bilaterales Carpal-tunnelsyndrom (1,9), in 2 Fällen (IV,V) Dyspnoe und vorübergehender Ikterus (23,29), in einem Fall (V) Neigung zu Bronchitiden (23) und in einem Fall (IV) chronischer Husten, Schmerzen, Parästhesie und Steifheit in den Fingern, später Muskelschwund, besonders Atrophie der Handmuskulatur, Verdickung der proximalen Interphalangealgelenke mit Trommelschlegelfingerbildung und Verdickung der Knie- und Ellbogengelenke ohne Schmerzhaftigkeit oder Erythem (29).

2.2.3.3. Befunde

2.2.3.3.1 Hämatologische Befunde

2.2.3.3.1.1 Peripheres Blutbild

In 4 der 5 Fälle (I,III,IV,V) bestand eine Leukämie mit wechselnd starker Lymphozytose (1,9,23,29). Eine mehr oder minder starke, normochrome Anämie wurde in allen 3 diesbezüglich untersuchten Fällen (I,IV,V) diagnostiziert, in 2 dieser Fälle (IV,V) wurde eine hämolytische Komponente festgestellt. Eine deutliche Retikulozytose bestand in einem Fall (V). Thrombopenie wurde in 2 Fällen (I,IV) festgestellt.

2.2.3.3.1.2 Klinisch-chemische Blutbefunde

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in den 2 Fällen, in denen sie bestimmt wurde (I,V) beschleunigt (1,9,23). Kalzium- und Phosphatgehalt des Blutes waren in dem einem diesbezüglich untersuchten Fall (I) normal, der Kreatiningehalt war vermindert (1,9). Hyperurikämie bestand in 2 Fällen (1,9,29). Die in einem Fall durchgeführten Tests (IV) auf Lupus-erythematoses-Zellen, Antinuclearantikörper, Rheumafaktor und Erythrozytenantikörper waren negativ (29). Ebenso war der Coomb's Test in diesem Fall negativ. Das Serumkomplement war normal.

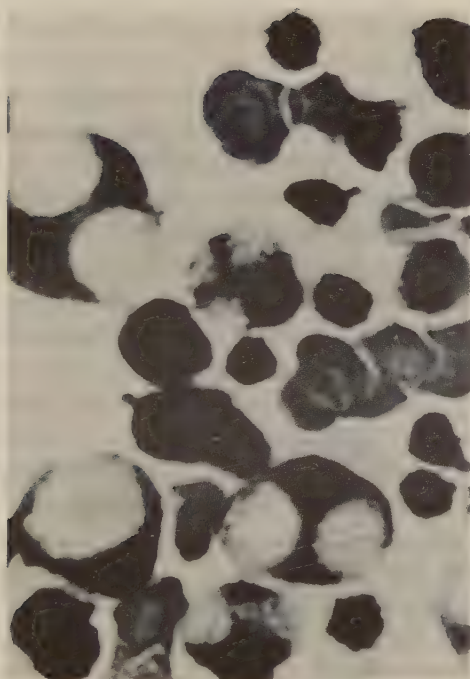


Abb.6 : Knochenmarkausstrich mit vakuolisierten Plasmazellen bei μ -Schwerkettenkrankheit nach BALLARD und Mitarbeitern (1970)

2.2.3.3.2 Histologisch-zytologische Befunde

2.2.3.3.2.1 Knochenmark

In allen 3 Fällen (I,IV,V), von denen histologische Knochenmarksbefunde bekannt sind, bestand eine Infiltration vorwiegend lymphoider Zellen und weniger Plasmazellen. Auffälligerweise waren einige Plasmazellen in diesen 3 Fällen und auch im Fall (III) von FRANKLIN und GOODMAN (29) vakuolisiert. Im einzelnen gab es folgende Befunde (vgl. Abb. 6):

Im Fall von FORTE und Mitarbeitern (1,9) sah man lichtmikroskopisch in vielen Plasmazellen 1-3 große Vakuolen (durchschnittlicher Durchmesser: 7μ) und Russelkörperchen im Zytoplasma. Elektronenmikroskopisch sah man diese Russelkörperchen nicht, sondern vergrößerte Zisternen von rauhem, endoplasmatischem Retikulum und oft auch Einschlüsse und Vakuolen in Zonen lokaler Zytolyse. Das histologische Bild von einem weiteren Fall (V) konnte als sogenannte Retikulo-lose mit plasmazellulärer Differenzierung interpretiert werden (23). Neben der dichten Infiltration mit unterschiedlich großen lymphatischen Zellen fielen auch hier einzelne, atypische Plasmazellen mit mehreren Vakuolen auf, die manchmal Erythrozytengröße erreichten. Einige dieser Plasmazellen waren zwei- oder dreikernig. In den atypischen, großvakuoligen Plasmazellen und in vielen, großen, plasmareichen, lymphatischen Zellen ließ sich zytochemisch Saure-Phosphatase-Aktivität nachweisen. β -Glucuronidase-Aktivität war in diesen Zellen nicht nachweisbar.

2.2.3.3.2.2 Extramedulläre Organe

Leber und Milz zeigten in den 2 Fällen, die diesbezüglich untersucht wurden (IV,V), eine deutliche Infiltration mit lymphoiden Zellen (23,29). Die histologisch-zytologische Beurteilung des einzigen, tastbar vergrößerten Lymphknotens, der in einem Fall (V) festgestellt wurde, war schwierig (23).

Die Lymphknotenstruktur war zerstört, die Kapsel lymphoid-zellig infiltriert, Mark und Rinde waren von unscharf begrenzten, hellzelligen Arealen aus kleinen, runden Zellen mit kaum erkennbarem Zytoplasmasaum und runden oder ovalen, lockeren Zellkernen - meistens mit einem Nukleolus - durchsetzt. Diese Areale gingen ohne scharfe Begrenzung in das lymphozytenreiche Lymphknotengewebe über, reichlich verstreut fand man Mastzellen. Von pathologischer Seite wurde sowohl an die kleinzellige Form eines malignen Lymphoms vom Typ Brill-Symmers gedacht, als auch an Veränderungen, wie man sie bei einer Waldenström'schen Makroglobulinämie finden kann. In einem anderen Fall (IV) enthüllte Autopsie eine diffuse Lymphadenopathie besonders im Mediastinum und im paraaortischen Gebiet, obwohl klinisch wie auch in den übrigen Fällen, keine multiple Lymphadenopathie feststellbar war. Die Knoten zeigten Obliteration der Follikulärstruktur infolge eines lymphoiden Infiltrats, das sich über die Knotenkapsel hinaus in das umgebende Fett ausbreitete (29).

2.2.3.3.3 Eiweißchemische und immunologische Befunde

2.2.3.3.3.1 Elektrophorese (Serum und Urin)

In allen 4 Fällen (I, III, IV, V), deren klinisches Bild im wesentlichen übereinstimmte, konnte im Serumelektrophoresebild keine M-Komponente festgestellt werden (1, 9, 23, 29). Außer einer auffallenden Hypogammaglobulinämie in allen 4 Fällen, die in einem Fall (V) jedoch nur wenig ausgeprägt war, und einer leichten Zunahme der α_2 -Globuline in einem Fall (I) gab es keine anderen auffallenden Anomalien.

Urinelektrophorese zeigte in den 2 Fällen (I, IV), in denen sie durchgeführt wurde, eine M-Komponente in der γ -bzw. β/γ -Region (1, 9, 29). Der Bence Jones-Test im Urin war nur in diesen beiden Fällen (I, IV) positiv, in den anderen beiden Fällen (III, V) fiel er negativ aus (1, 9, 23, 29).

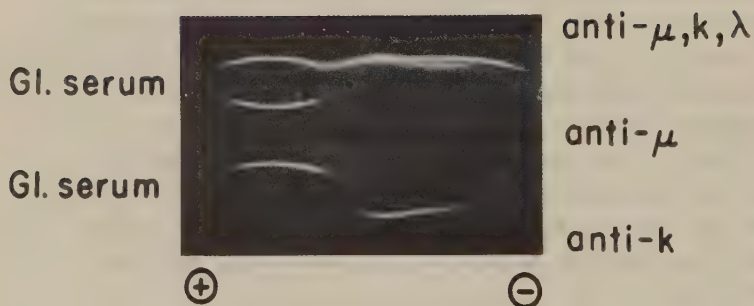


Abb.7 : Immunelektrophoretische Untersuchungen des Serums eines Patienten mit μ -Schwerkettenkrankheit nach FORTE und Mitarbeitern (1970)
 Gl. serum = Patientenserum
 anti μ, κ, λ = Anti- μ -Kettenserum, Anti- κ -Leichtketten-serum, Anti- λ -Leichtkettenserum

In dem Fall von JOSEPHSON und Mitarbeitern (26), der sich auch in der klinischen Symptomatologie von den übrigen Fällen unterschieden hatte, zeigte sich im Elektrophoresebild des Serums eine enge Bande in der α -Globulinregion.

2.2.3.3.2 Immunelektrophorese (Serum und Urin)

Immunelektrophoretisch zeigte sich in 3 (I, III, IV) der 4 Fälle, deren Serumelektrophorese wenig auffällig war, eine deutliche Hypogammaglobulinämie mit Verminderung des IgG und Verminderung oder völligem Fehlen (1) des IgA. Normales IgM wurde meist nicht festgestellt. Im vierten Fall war die Hypogammaglobulinämie (noch?) nicht so ausgeprägt (23). Das IgG lag im Normalbereich, das IgA kaum darunter, nur das normale IgM war deutlich vermindert. In allen 4 Fällen zeigte sich mit spezifischen Anti-IgM-Seren, obwohl im Folienphorogramm kein M-Gradient erkennbar war, ein abnormaler, negativ geladener, diffuser IgM-Präzipitinbogen, der nicht mit spezifischen Anti-Leichtkettenserum zur Darstellung gebracht werden konnte, womit das charakteristische μ -Kettenprotein nachgewiesen war (1, 9, 23, 29). Quantitative Bestimmung des abnormalen μ -Kettenproteins war mangels geeigneten Standards nicht möglich (9, 23). Neben dem anomalen μ -Kettenprotein wurden in 2 Fällen (I, IV) auch kleine Mengen freier κ -Leichtketten immunelektrophoretisch im Serum festgestellt: Mit Anti- κ -Leichtkettenserum kam eine abnormale Präzipitationslinie zur Darstellung, die nicht mit der Präzipitationslinie des μ -Kettenproteins übereinstimmte (9, 29) (vgl. Abb. 7).

Immunelektrophorese des Urins zeigte, daß die M-Komponente, die in 2 Fällen (I, IV) in der Urinelektrophorese zu sehen war, ausschließlich aus freien κ -Leichtketten bestand (1, 9, 29). In einem weiteren Fall (V), in dem der Bence Jones-Test im Urin negativ ausfiel und elektrophoretisch keine M-Komponente erkennbar war, konnten immunelektrophoretisch nach Einengung des Urins ebenfalls freie L-Ketten vom Typ κ nachgewiesen werden (23). μ -Kettenspezifität war in keinem Fall im Urin nachweisbar (1, 9, 23, 29).

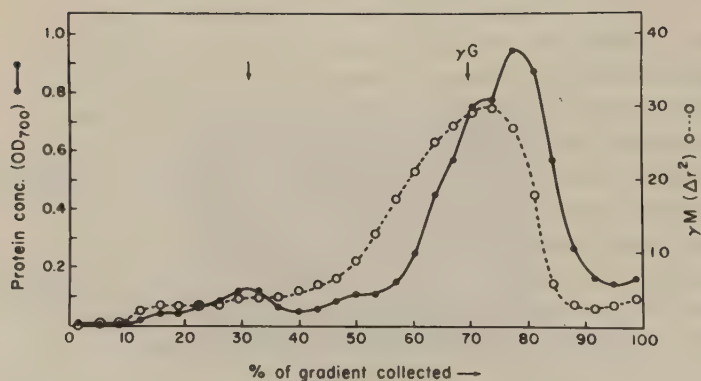


Abb. 6 : Ultrazentrifugationsuntersuchungen am Serum eines Patienten mit μ -Schwerkettenkrankheit nach FORTE und Mitarbeitern (1970): Heterogenität des μ -Kettenproteins und hauptsächliche Lokalisation der 7S-Region der Serumfraktionen (Pfeil)

Im Fall von JOSEPHSON und Mitarbeitern (26) stellte man aufgrund antigenanalytischer Untersuchungen 2 Proteinanomalien fest, eine IgA-Anomalie und ein μ -Kettenfragment. Die enge Bande, die im Elektrophoresebild in der α -Region zu sehen war, wurde durch Filtration in zwei Komponenten getrennt, die beide mit Anti-IgA-Seren reagierten. Die eine Komponente reagierte nicht mit Antileichtkettenserum, verhinderte aber die Bildung eines spezifischen κ -Anti- κ -Präzipitats. Durch Ouchterlony-Analyse der Säuleneluate wurde die zweite Anomalie festgestellt, ein Proteinfragment in der Fraktion nach den Albuminen, das mit Anti-IgM-Seren reagierte, nicht aber mit Anti-IgA- oder Anti-Leichtkettenserum und damit ein μ -Kettenfragment war.

2.2.3.3.3 Sedimentationsanalyse und Gelfiltrationsbefunde

Ultrazentrifugal- und Gelfiltrationsuntersuchungen, die in 2 Fällen (I, V) beschrieben sind, weisen auf eine starke Heterogenität des μ -Kettenproteins bezüglich der Molekülgröße hin (9, 23). Untersuchungen am reduzierten Protein, die in einem Fall (I) ausgeführt wurden, führten zu einer dominanten Komponente mit einem Molekulargewicht von etwa 55 000, während das Molekulargewicht des unreduzierten Proteins vom etwa Zwei-Sechsfachen von 55 000 reichte. Das primäre μ -Kettenprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 55 000 liegt also in Polymerenform im Serum vor (9) (vgl. Abb. 8).

2.2.3.3.4 Skelettbefunde

Skelettröntgenogramme, die in einem Fall (I) beschrieben sind, zeigten eine deutliche, diffuse Osteoporose. Ob die Knochenfraktur in diesem Fall auf die Osteoporose oder auf die neoplastische Infiltration des Knochenmarks zurückzuführen war, konnte nicht geklärt werden (1, 9). Die häufigen Knochenbrüche, die in einem anderen Fall (IV) vorkamen, sind nach LEE und Mitarbeitern (29) wahrscheinlich ebenfalls pathologischer Natur.

2.2.3.3.5 Amyloidose

Amyloidose bestand nur in einem Fall (I) :Man fand Amyloidablagerungen in den submukösen Blutgefäßen einer Rektumbiopsie (1,9). In einem zweiten Fall (IV) wurde aufgrund klinischer Befunde Amyloidose erwogen, die Autopsiebefunde bestätigten diese Vermutung nicht (29). Auch in den übrigen Fällen lag keine Amyloidose vor (23,29).

2.2.3.4 Diagnose und Differentialdiagnose

Die μ -Kettenkrankheit unterscheidet sich von den übrigen lymphoproliferativen Erkrankungen durch das anomale μ -Kettenprotein, das bis jetzt nur im Serum und nicht im Urin gefunden wurde. Die sichere Diagnose wird durch Immunelektrophorese mit monospezifischem Anti-IgM-Serum gestellt :Es kommt ein abnormaler, diffuser, negativ geladener IgM-Präzipitationsbogen zur Darstellung, der nicht mit spezifischen Anti-Leichtkettenseren dargestellt werden kann. Neben dem anomalen μ -Kettenprotein können immunelektrophoretisch meist auch freie L-Ketten vom Typ κ im Serum und Urin nachgewiesen werden, auch wenn der Bence Jones-Test im Urin nicht immer positiv ausfällt.

2.2.3.5 Therapie

Behandlung mit Chlorambucil, Leukeran und Prednison veränderten den chronischen Verlauf der Krankheit nicht (1,9,29). Intramuskuläre Injektionen von Leberextrakten und orale Gabe von Eisen gegen die schwere Anämie, die in einem Fall (IV) bestand, brachten keine Besserung, Bluttransfusionen nur vorübergehende Besserung (29).

2.2.3.6 Dauer, Verlauf und Prognose

Der Verlauf der μ -Kettenkrankheit ist chronisch progressiv und zieht sich über mehrere Jahre (6 bis 21 Jahre-soweit bekannt) hin. Die periphere Lymphocytose ist im Laufe der

Krankheit meist wechselnd stark ausgeprägt (23) oder kann allmählich ganz zurückgehen (1,9). Vorübergehende Besserungen bezüglich der Anämie, Splenomegalie und Thrombozytopenie sind möglich (29). Die Knochenheilung im Fall der pathologischen Knochenfraktur verlief langsam (9). Die direkte Todesursache, die nur in einem Fall (IV) bekannt ist, war eine Bronchopneumonie (29). Die Prognose der μ -Kettenkrankheit dürfte infaust sein.

2.2.3.7 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der μ -Kettenkrankheit sind bis heute nicht geklärt.

2.3 Struktur der H-Polypeptidketten bei Schwerkettenkrankheit in Abgrenzung zu normalen H-Ketten

(Synonyma: HCD-Proteine, CD-Proteine, H-Kettenproteine)

2.3.1 Gemeinsame, strukturelle Merkmale der HCD-Proteine

Die gemeinsamen, strukturellen Merkmale der HCD-Proteine sind ihre Verwandtschaft zu den Schwerketten der entsprechenden Immunglobulinklasse und -subklasse und ihr absoluter Mangel an Leichtkettendeterminanten. Dies zeigt sich für alle 3 bis jetzt bekannten HCD-Proteinklassen in antigenanalytischen Untersuchungen. Sowohl die 11 bis jetzt beschriebenen γ -(7,17, 28,32,55,56) als auch die 7 α -(2,47) und 4 μ -CD-Proteine (1, 9,23,26,29) reagierten nur mit zur entsprechenden Schwerkette spezifischen Antiseren und zeigten keine Reaktion mit Anti-Leichtkettenserum. Es zeigte sich sogar, daß die γ - und α -CD-Proteine mit einer Ausnahme, dem γ CD-Protein XI (Bezeichnung nach Tabelle I) (55), die gleichen Subklassenantigendeterminanten besaßen wie die normalen Immunglobuline G bzw. A in ihren Schwerketten: Danach gehörten die γ CD-Proteine I-IV zur Subklasse IgG1 und die γ CD-Proteine V, VII, VIII zur Subklasse IgG3, alle 7 α CD-Proteine gehörten zur Subklasse IgA1. Das γ CD-

Protein XI bildete in dieser Beziehung, wie auch in anderen Punkten (siehe Abschnitt 2.3.2.1), eine Ausnahme: Es zeigte keine eindeutigen Subklassenantigene, aber mindestens eine Antigendeterminante, die bis jetzt in keinem IgG-Protein oder anderen γ CD-Protein gefunden wurde (55).

Die mit den normalen Schwerketten gemeinsamen Antigendeterminanten und das gleichzeitige Fehlen von L-Kettendeterminanten beweisen die strukturelle Verwandtschaft der HCD-Proteine zu den Schwerketten der normalen Immunglobuline.

2.3.2 Strukturelle Differenzierung der 3HCD-Proteinklassen

Die Frage nach der genaueren, strukturellen Abgrenzung zu den normalen Schwerketten und nach der Molekülform, in der die HCD-Proteine nativ vorliegen, wurde für die einzelnen HCD-Klassen mehr oder weniger geklärt und führte für jede Klasse zu unterschiedlichen Ergebnissen.

2.3.2.1 γ CD-Proteine

Die γ CD-Proteine sind am eingehendsten untersucht worden. Sie sind ähnlich wie die Fc-Fragmente der papainisierten Immunglobuline Dimer, die aus zwei gleichen Polypeptidketten bestehen und über Disulfidbindungen oder (bis jetzt nur im Protein XI, siehe unten) über nichtkovalente Bindungen stabilisiert sind. Die Polypeptidketten bestehen nicht aus der ganzen Schwerkette der normalen Immunglobuline G, sondern hauptsächlich aus dem C-terminalen Teil, der im Fc-Fragment lokalisiert ist, und nur, wenn überhaupt, aus dem Anfangsteil der N-terminalen Hälfte, die im Fd-Teil des Papainfragments Fab lokalisiert ist. Dazwischen fehlt ein Teil der normalen Schwerkette, der im Fd-Abschnitt lokalisiert und bei den einzelnen Proteinen verschieden groß ist. Aufgrund der unterschiedlichen Länge der Polypeptidketten und der verschiedenen Bindungsart der Dimer sind die γ CD-Proteine heterogen.

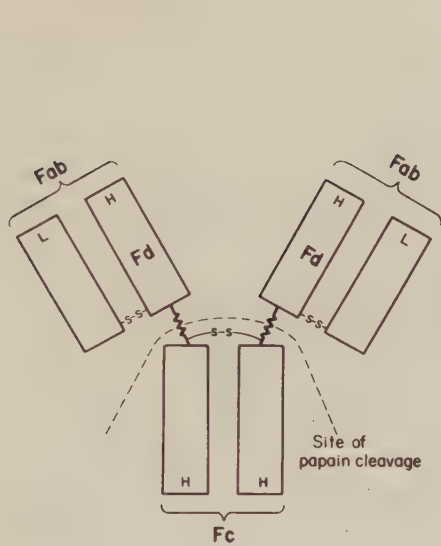


Abb.9 : Schematische Darstellung der Papainfragmente der Immunglobuline nach ELLMANN und BLOCH (1968)

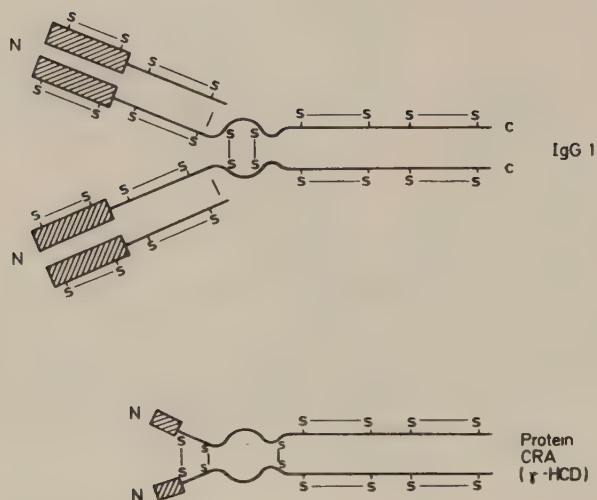


Abb.10 : Schematische Darstellung eines IgG1-Moleküls(oben)
im Vergleich zu einem γ -Kettenprotein derselben
IgG-Subklasse nach FRANKLIN und FRANGIONE (1971)

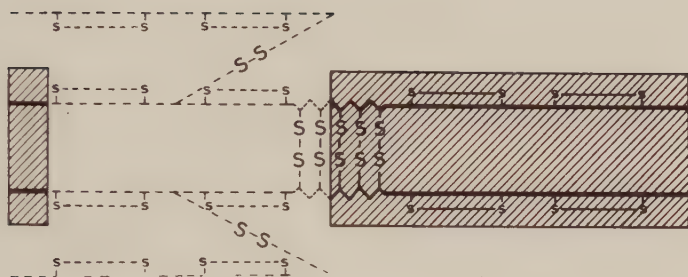


Abb.11 : Schematische Darstellung eines IgG3-Moleküls und eines γ -Kettenmoleküls derselben IgG-Subklasse (Schraffierte Felder) nach FRANGIONE und MILSTEIN (1969)

In Abbildung 9 ist eine schematische Darstellung der Papainfragmente der Immunglobuline nach ELLMAN und BLOCH (7) zu sehen. Schematische Darstellungen von γ CD-Proteinen im Vergleich zu normalen Immunglobulinen der gleichen Subklasse sind in den Abbildungen 10 und 11 zu sehen.

Für diesen strukturellen Aufbau der γ CD-Proteine sprechen folgende Untersuchungen :

1. Antigenanalytische Untersuchungen

Alle untersuchten γ CD-Proteine hatten, wiederum mit Ausnahme des Proteins XI (55), die gleichen Antigen determinanten wie die Fc-Fragmente von Immunglobulinen G der entsprechenden Subklasse (6,7,21,32,56). Das Protein XI hatte nicht alle Antigen determinanten und zeigte mindestens eine Antigen determinante, die in keinem Fc-Fragment normaler IgG zu finden war. Von den Antigen determinanten, die mit der Fd-Region normaler IgG verbunden sind, konnten nur wenige im γ CD-Protein festgestellt werden (6,17).

2. Gm-Faktorbestimmung

Bei mehreren γ CD-Proteinen wurden Gm-Faktoren gefunden, die charakteristisch für das Fc-Fragment der IgG sind (6,7,12,21,55).

3. Bestimmungen des Kohlenhydratgehalts

Der Kohlenhydratgehalt der IgG ist mit dem Fc-Fragment verbunden. In einigen CD-Proteinen konnten Kohlenhydrate nachgewiesen werden (17). Warum der Kohlenhydratgehalt der γ CD-Proteine oft größer ist als der der Fc-Fragmente, ist bis heute noch nicht geklärt.

4. Untersuchungen auf biologische Eigenschaften, die dem Fc-Fragment zugeschrieben werden

2 γ CD-Proteine waren fähig, reversive, passive Hautanaphylaxie auszulösen (52) und hatten eine normale Abbauhalbwertszeit (50), zwei biologische Eigenschaften, die vom Fc-Fragment der Immunglobuline abhängen.

5. Ultrazentrifugationsanalysen und Molekulargewichtsbestimmungen

Das Molekulargewicht der γ CD-Proteine, wiederum mit Ausnahme des Proteins XI, beträgt im Durchschnitt 52 000 und ist damit dem Molekulargewicht des Fc-Fragments ähnlich (6,7,17, 28,32,56). In 2 Fällen wurden Ultrazentrifugationsanalysen nach Reduktion und Alkylation der Proteine durchgeführt (6,17). Man erhielt zwei Fragmente mit dem halben Molekulargewicht des nativen Proteins (26000 bzw. 29000), die elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch nicht zu unterscheiden und im nativen Protein durch Disulfidbindungen zu Dimern verbunden waren. Das γ CD-Protein XI dagegen bestand aus Dimern mit nichtkovalent verbundenen Polypeptidketten, die ein Molekulargewicht von je 40 000 haben. Dieser Befund beweist nach WOODS und Mitarbeitern (55), daß die γ CD-Proteine heterogen sind und aus mindestens zwei Arten bestehen, aus Dimern mit Disulfidbindung und aus Dimern mit nichtkovalenter Bindung. Da die bis jetzt bekannten γ CD-Proteine den obigen 2 Proteinen ähnlicher sind als dem γ CD-Protein XI, nehmen dieselben Autoren an, daß die Dimerbildung durch Disulfidbindung überwiegt.

6. Peptidkarten

Peptidkarten, die von 2 γ CD-Proteinen gemacht wurden, zeigen im Vergleich mit Peptidkarten von Fc-Fragmenten der IgG eine große Ähnlichkeit an Zahl und Position der Peptide (6, 17,18).

7. Aminosäureanalysen

Genauere Aminosäureanalysen liegen für 4 γ CD-Proteine vor: für Protein I (19), Protein V (13,30,34,35,36), Protein VIII (6) und Protein XI (53,55). (Bezeichnung der Proteine nach Tabelle I). 3 der Proteine (I,V,XI) beginnen, wie durch Homologie zu anderen γ -Schwerketten festgestellt wurde, am N-Terminal mit der normalen Sequenz, unterbrechen dann aber und fahren mit der Sequenz des C-Terminals fort. Bei Protein I und V wird die N-terminale Sequenz ungefähr an derselben Position, bei Position 11 bzw. 18, abgesetzt und bei genau

derselben Position der C-terminalen Region, Position 216, mit Glutaminsäure fortgesetzt (13,19). Bei beiden Proteinen fehlen gegenüber der normalen γ -Schwerkette etwa 200 Reste, die im Innern des Fd-Teils lokalisiert sind. PRAHL (34) spricht als erster von einer internen Streichung infolge einer Genanomalie. Später wird diese Theorie auch von anderen Autoren vertreten (13,19). Das Protein XI hat wenigstens 34 Reste am N-Terminal in Homologie zu anderen γ -Schwerketten. Hier besteht aufgrund eines Molekulargewichts von 40 000 eine Streichung von nur etwa 100 Resten (53). Das Ausmaß der Streichung ist also keine Konstante, was den unterschiedlichen Molekulargewichten der γ -CD-Proteine entspricht.

EIN und Mitarbeiter (6) halten die Theorie von einer inneren Streichung im Fd-Teil für unwahrscheinlich, da in den Proteinen I und VIII die NH_2 -terminale Aminosäure, Glutaminsäure bzw. Glycin, in offener Form vorliegt und nicht in geblockter, zyklischer Pyrrolidin-Carboxylsäure (=PCA)-Form wie in den meisten normalen Schwerketten und da die N-terminale Region bei diesen Proteinen heterogen ist. Sie nehmen an, daß der Fd-Teil, zumindest bei diesen Proteinen, ganz fehlt. Auch bei dem Protein XI liegt die NH_2 -terminale Aminosäure, ebenfalls Glycin, in offener Form vor (53). Das Protein V dagegen hat die N-terminale Sequenz PCA-Val-Gln wie 20-40 % der Schwerketten der IgG normalen Humanserums (34).

6. Untersuchungen der Disulfidbindungen

Die Disulfidbindungen der Proteine I und V wurden näher untersucht. Bei beiden Proteinen finden sich 3 inter H-H Disulfidbindungen. Diese 3 Bindungen sind aber in beiden Fällen anders zu erklären, da normale IgG1-Moleküle, zu deren Subklasse das Protein I gehört, nur 2 inter H-H Disulfidbindungen besitzen, die IgG3-Moleküle aber, zu deren Subklasse das Protein V gehört, 5 inter H-H Disulfidbindungen haben (14). Bei dem Protein I (vgl. Abbildung 10) scheint sich der Cysteinrest, der normalerweise die H-L Disulfidbindung bildet, mit dem homologen Rest der anderen H-Kette

verbunden zu haben, wodurch eine zusätzliche inter H-H Disulfidbindung entsteht (19). Bei dem Protein V dagegen (vgl. Abb. 11) betraf die innere Streichung neben den 2 intrachain Schleifen des Fd-Teils und der inter H-L Brücke 2 der inter H-H Brücken (13).

2.3.2.2 α CD-Proteine

Die α CD-Proteine stellen ebenso wie die γ CD-Proteine nur einen Teil der normalen Schwereketten dar (ungefähr 2 Drittel). Dafür spricht ein Molekulargewicht von 36 000 - 38 000 pro Polypeptidkette (47). Genaue Antigenanalysen zeigen, wie im Fall der γ CD-Proteine, daß die Proteine vor allem mit dem Fc-Fragment der normalen Immunglobuline A verwandt sind, und daß der Teil, der gegenüber der normalen Schwereketten fehlt, entweder ein Teil des Fd-Fragments oder das ganze Fd-Fragment ist (4, 47). Außerdem fand man auch bei den α CD-Proteinen einen hohen Gehalt an Kohlehydraten, was wiederum für ihre Verwandtschaft mit dem Fc-Fragment spricht (37, 47). Im Gegensatz zu den γ CD-Proteinen neigen die α CD-Proteine zur Polymerisation, was durch Ultrazentrifugations- und Filtrationsanalysen bewiesen wurde. Das Basismolekül mit einem Molekulargewicht von 36 000 - 38 000 liegt *in vivo* in verschiedenen großen Polymeren vor, die durch Disulfid- und nichtkovalente Bindungen zusammengehalten werden (2, 4, 37, 41, 46, 47).

2.3.2.3 μ CD-Proteine

Die μ CD-Proteine zeigen, ebenso wie die α CD-Proteine, eine große Tendenz zu polymerisieren und liegen in Form verschiedenen großer Polymere im Serum vor (1, 3, 9, 16, 23). Die Größe der Polymere dürfte für das fast völlige Fehlen der μ CD-Proteine im Urin verantwortlich sein (9, 23). Da neben dem μ -Kettenprotein auch freie L-Ketten vom Typ κ gefunden werden, nimmt man an, daß der Moleküldefekt bei diesem Protein mit der Kopplungsstelle für μ - und κ -Ketten zusammenhängt (10, 23). Genauere, strukturanalytische Untersuchungen liegen nur

für die Proteine des ersten Falls (I nach Tabelle IV) von FORTE und Mitarbeitern (9) vor. Die μ -Kettenpolymere sind kovalent über Disulfide verbunden, die primäre Untereinheit der Polymere hat ein Molekulargewicht von etwa 55 000 (3). Dieses primäre μ -Kettenprotein schien der normalen μ -Schwerkette der Immunglobuline M am C-terminalen Ende zu entsprechen, hatte aber Alanin am N-terminalen Rest. Pro Molekulargewicht von 55 000 fand man 3-4 SH-Gruppen. Bei diagonaler Elektrophorese war die Zahl der Cysteinsäurepeptide kleiner als bei vollständigen μ -Schwerketten (20). Die neben den μ -Kettenpolymeren in Serum und Urin vorhandenen, freien L-Ketten vom Typ κ dagegen schienen vollständig zu sein, wie strukturelle Untersuchungen der N- und C-terminalen Region und der intrachain Disulfidbrücken zeigten (20). Der Grund für das Fehlen der L-H-Kettenverbindung ist noch nicht geklärt. FRANKLIN (16) denkt an eine strukturelle Streichung des Segments der μ -Kette, das den Cysteinrest enthält, der L- und H-Ketten verbindet.

2.4 Biosynthese der H-Polypeptidketten bei Schwerkettenkrankheit

2.4.1 γ CD-Proteine

Die γ -Kettenproteine sind nach den bisherigen Untersuchungen keine extrazellulären Abbauprodukte normaler IgG, sondern werden von Zellen, die wahrscheinlich aus der Plasmazellreihe stammen, als unabhängige, strukturelle Einheit ohne gleichzeitige Leichtkettensynthese synthetisiert. Der Moleküldefekt der γ -Kettenproteine gegenüber normalen γ -Schwerketten wird auf eine Streichung des Cistrons, das dem Hauptteil der Fd-Region entspricht, oder auf einen intrazellulären Enzymabbau der Fd-Region des naszierenden Proteins zurückgeführt. Schon FRANKLIN und Mitarbeiter (21) kamen aufgrund folgender Untersuchungsergebnisse am ersten Patienten mit γ -Kettenkrankheit zu dem Schluß, daß die γ -Kettenproteine keine extrazellulären, pathologischen Abbauprodukte normaler Immun-

globuline G sind, sondern unabhängig synthetisierte Subeinheiten:

1. Es waren keine freien Leichtketten neben den γ -Kettenproteinen im Serum und Urin des Patienten vorhanden.
2. Es gab aufgrund von Stoffwechseluntersuchungen keine Anzeichen vermehrter, proteolytischer Aktivität im Serum des Patienten, die eine Erklärung für einen pathologischen Zusammenbruch der normalen IgG hätte sein können :
 - a, Normales Serum, das mit Patientenserum vermischt wurde, erfuhr keine sedimentationsanalytisch erfaßbare Veränderung.
 - b, Nach Zugabe von radioaktivem Immunglobulin G zu einer Serumprobe des Patienten war keine Zunahme an TCA-löslicher Radioaktivität im Urin festzustellen, die ein Maß für proteolytische Aktivität darstellt.
 - c, Injiziertes, radioaktives Immunglobulin G hatte eine normale Abbauhalfzeit, wie aus der Urinausscheidung von nicht-proteingebundener Radioaktivität zu ersehen war.Als Syntheseort nahmen FRANKLIN und Mitarbeiter (21) atypische Plasmazellen an.

Den direkten Beweis dafür, daß die γ -Kettenproteine kein Ergebnis extrazellulärer Proteolyse waren, sondern von Knochenmarkszellen sezerniert wurden, brachten EIN und Mitarbeiter (6) durch röntgenimmunelektrophoretische Untersuchungen, die in vitro an Knochenmarkszellen ihres Patienten durchgeführt wurden : Knochenmarkszellen wurden in Kurzzeitkulturen mit radioaktiven Aminosäuren inkubiert, die sezernierte Flüssigkeit wurde röntgenimmunelektrophoretisch analysiert. Mit polyvalentem Anti-Humanserum und monospezifischem Anti-IgG-Serum wurde ein radioaktiver Präzipitationsbogen von schnellerer Mobilität als die eines normalen Immunglobulin G-Bogens erhalten, der nicht mit Anti-Leichtkettenserum darstellbar war.

Dieselben Autoren (6) wiesen durch Immunfluoreszenzuntersuchungen nach, daß die γ -Kettenproteine in Zellen synthetisiert wurden, in denen keine Leichtkettensynthese stattfand :

1. Knochenmark- und Lymphknotenbiopsieproben ihres Patienten enthielten 7-10% Zellen, die mit Fluoreszinkonjugierten

Anti-IgG-Seren färbbar waren, aber weniger als 2%, die mit Fluoreszin-konjugierten Anti-Leichtkettensereren reagierte, während bei Kontrolluntersuchungen mit Biopsieproben von Personen ohne Schwerkettenkrankheit für beide Antiserenfärbungen der gleiche Prozentsatz gefunden wurde.

2. Bei Untersuchungen der Knochenmarksbiopsieproben mit Fluoreszin-konjugierten Anti-IgG-Seren und Rhodamin-konjugierten Antileichtkettensereren (oder umgekehrt konjugiert) zeigten 85-92% der fluoreszierenden Zellen nur eine Färbung für γ -Schwerketten und etwa 14% auch eine Reaktion mit Anti-Leichtkettensereren, während bei Kontrolluntersuchungen an Knochenmarksbiopsieproben anderer Personen 90% aller Zellen Färbungen für γ -Schwerketten und Leichtketten zeigten.

Die Zellen, in denen γ -Ketten ohne irgendein Anzeichen von Leichtkettensynthese nachgewiesen wurden, schienen zur Plasmazellreihe zu gehören. EIN und Mitarbeiter (6) nehmen an, daß in diesen Zellen eine Störung der normalen Immunglobulin-G-Synthese besteht, genauer, daß in diesen Zellen strukturelle Gene für Leichtketten nicht ausgedrückt werden. Da die γ -Kettenproteine keine kompletten normalen Schwerketten darstellen, muß außerdem ein Defekt in der Synthese der Schwerkette bestehen. Bezüglich dieses Defekts bestehen zwei Theorien:

1. EIN und Mitarbeiter (6) nehmen aufgrund der Heterogenität der γ -Kettenproteine I und VIII am N-Terminus eine intrazelluläre Proteolyse an, die die naszierende Schwerkette in der Fd-Region spaltet. Es könnte sein, daß die Schwerkette, die nicht mit Leichtketten verbunden ist, anfälliger für intrazelluläre Enzyme ist.
2. PRAHL (34) glaubt aufgrund der Befunde an Protein V, das mit der Sequenz PCA-Val-Gln am N-Terminus beginnt wie 20-40% der Schwerketten der IgG normalen Humanserums, daß die Hypothese von einem Enzymabbau eines Vorläufermoleküls unwahrscheinlich ist, da es eine selektive Spaltung sein müßte, die zu einer neuen N-terminalen Glutaminsäure mit

nachfolgender Zyklisierung zu PCA führt. Obwohl diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, hält PRAHL (34) folgende Interpretation für naheliegender: Die Biosynthese beginnt wie bei der normalen Schwerkette, wird aber dann unterbrochen, weil das Cistron, das dem Hauptteil der Fd-Region entspricht, fehlt, und mit der Biosynthese der Fc-Region der normalen γ -Schwerkette fortgesetzt. Die Streichung der Fd-Region und der H-L Disulfidbindung könnte ein Grund für das Fehlen von deutlichen Mengen zirkulierender, freier L-Ketten sein, indem die ständig ungebrauchten L-Ketten die weitere Produktion von L-Ketten unterdrücken.

2.4.2 α CD-Proteine

Zelluläre Immunfluoreszenz- und radioimmunelektrophoretische Untersuchungen bewiesen auch im Fall der α CD-Proteine, daß sie unabhängige, strukturelle Produkte von Zellen sind, in denen keine Leichtkettensynthese stattfindet (2, 37, 46, 47, 48). Im Fall der α CD-Proteine wurden die radioimmunelektrophoretischen Untersuchungen nicht an der sezernierten Flüssigkeit der Gewebeskulturen durchgeführt, sondern direkt an den Zell-extrakten, womit der Beweis für das Fehlen gleichzeitiger Leichtkettensynthese noch vertieft wurde. Das α CD-Protein wurde von den proliferierenden Zellen in Dünndarm, mesenterialen Lymphknoten, Knochenmark und Rectum produziert. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß die meisten dieser Zellen Plasmazellen waren. Die unerwartet schwache Positivität dieser Zellen für Anti-IgA-Seren in Immunfluoreszenzuntersuchungen konnte nicht eindeutig erklärt werden. Eine mögliche Erklärung ist nach SELIGMANN und Mitarbeitern (47), daß die abnormalen α -Ketten schnell von den Zellen sezerniert werden, sodaß der intrazelluläre Nettopool dieses Proteins ständig niedrig ist.

Da die Immunglobuline A hauptsächlich in der Mukosa des Respirations- und Verdauungstrakts produziert werden, und da im Duodenum und Jejunum die Zellen, die Immunglobuline A synthetisieren, zahlreicher sind als die Zellen, die die Immunglobuline G und M produzieren, ist es nicht überraschend, daß der maligne Prozeß in der α -Kettenkrankheit hauptsächlich den Dünndarm betrifft (37).

2.4.3 μ CD-Proteine

Die Fälle mit μ -Kettenkrankheit unterschieden sich von allen bis jetzt bekannten Fällen mit α - und γ -Kettenkrankheit (mit Ausnahme einer Patientin (28), bei der sehr geringe Mengen freier κ -Leichtketten neben dem γ CD-Protein gefunden wurden, deren Auftreten aber nicht geklärt wurde) durch die Produktion beträchtlicher Mengen freier Leichtketten neben dem μ CD-Protein. Deshalb liegt, das biosynthetische Problem in diesen Fällen nicht in der übermäßigen Synthese von Schwerketten, sondern in der Kopplung von Schwer- und Leichtketten.

Die μ CD-Proteine sind wie die α - und γ CD-Proteine keine extrazellulären Abbauprodukte normaler Immunglobuline. Weiter wurde bewiesen, daß sie auch keine intrazellulären Abbauprodukte sind. Das primäre synthetische μ -Kettenfragment mit einem Molekulargewicht von 55000 polymerisiert intrazellulär und wird in verschiedenen großen, disulfidverbundenen Polymeren, ohne kovalent gebundene Leichtketten, von den Zellen sezerniert. In denselben Zellen findet auch Synthese und Sekretion von κ -Leichtketten statt. Für diese Befunde sprechen folgende Untersuchungen:

1. Inkubation des Patientenserums mit normalen IgM für 18 Stunden resultierte nicht in einem Abbau der IgM (10).
2. Immunfluoreszenzuntersuchungen des Knochenmarks mit Rhodamin-konjugiertem Anti- μ -Serum und mit Fluorescein-konjugiertem Anti- κ -Leichtkettenserum zeigten in der Mehrzahl der großen, vakuoligen Plasmazellen gemischte Färbung, wodurch bewiesen wurde, daß die μ -Ketten und die κ -Leichtketten in denselben Zellen synthetisiert wurden (58).

3. Radioimmunelektrophoretische Untersuchungen der Knochenmarkskulturen zeigten, daß zu keiner Zeit kovalent gebundene μ - und κ -Ketten in den Zellen vorhanden waren, daß μ -Kettenpolymere und κ -Leichtketten frei sezerniert wurden und daß eine progressive Zunahme an μ -Kettenpolymeren pro Zeiteinheit im Zytoplasma der Zellen bestand (3,20).

Aufgrund elektronenoptischer Befunde und unter Einbeziehung der biochemischen Daten von BUXBAUM und Mitarbeitern (3) diskutierten ZUCKER und Mitarbeiter (58), daß die vakuolisierten Plasmazellen diejenigen seien, in denen die μ -Fragmente in der Nähe der Golgi-Zone angehäuft würden, um auf dem Wege einer begrenzten Zytolyse freigesetzt zu werden, die Vakuolen also das morphologische Korrelat dieses Prozesses darstellen.

3 DISKUSSION

Die Schwerkettenkrankheit ist bis heute eine der seltensten Paraproteinämien. Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1964 sind bis 1972 nur 25 Fälle von γ -, 35 Fälle von α - und 5 Fälle von μ -Kettenkrankheit bekannt geworden, eine genauere Beschreibung liegt in noch weniger Fällen vor. Die α -Kettenkrankheit ist nach dem jetzigen Stand die häufigste Form von Schwerkettenkrankheit, aufgrund der geringen Gesamtzahl ist dies jedoch nicht als endgültiges Ergebnis anzusehen.

Die Schwerkettenkrankheit ist ein malignes Lymphom, das durch die Anwesenheit eines anomalen Schwerkettenproteins im Serum und meist auch im Urin charakterisiert ist. Trotz dieser grundlegenden, gemeinsamen Definition unterscheiden sich γ -, α - und μ -Kettenkrankheit wesentlich voneinander.

Der erste Unterschied liegt in der Alters- und Geschlechtsverteilung. Während die γ -Kettenkrankheit vor allem bei Männern über 40 Jahren auftritt, betrifft die α -Kettenkrankheit bevorzugt junge Menschen zwischen 20 und 25 Jahren und überwiegend das weibliche Geschlecht. Bei der γ -Kettenkrankheit ist das Alter, in dem diese Krankheit auftritt, abhängig von der Rasse; während sie bei Negern in einem Alter von 40-50 Jahren auftritt, sind alle weißen Patienten, mit einer Ausnahme, zur Zeit der Diagnose der γ -Kettenkrankheit über 60 Jahre alt. Das jüngere Alter der Neger dürfte trotz der geringen Zahl an Fällen von Bedeutung sein, da auch der Beginn anderer Paraproteinämien, z.B. des Multiplen Myeloms, bei den Negern in ein früheres Alter fällt als bei den weißen Patienten. Die erwähnte Ausnahme ist ein Mann von 21 Jahren, was zeigt, daß die γ -Kettenkrankheit vereinzelt auch bei ganz jungen Menschen auftritt. Bei der γ -Kettenkrankheit ist neben der Alters- und Geschlechtsdisposition die ethnologisch-geographische Verteilung auffällig: Sie wird vor

allem bei Arabern und nichteuropäischen Juden im Mittelmeerraum beobachtet. Dieses Merkmal, wie auch das klinisch-pathologische Bild, hat die α -Kettenkrankheit mit der sogenannten "Mediterranen Form" des Abdominallymphoms gemeinsam, das häufig von israelischen Autoren beschrieben wurde. Da in diesen Fällen bis heute keine genauen Analysen der Immunglobuline vorliegen, kann nicht gesagt werden, ob es sich auch hier um α -Kettenkrankheit handelt.

Über Alters-Geschlechts- und ethnologisch-geographische Verteilung der μ -Kettenkrankheit kann aufgrund der geringen Zahl bekannter Fälle bis heute kaum Endgültiges gesagt werden. Das Durchschnittsalter zur Zeit der Diagnose der μ -Kettenkrankheit liegt bei etwa 54 Jahren, der vermutliche Krankheitsbeginn dürfte in ein wesentlich jüngeres Alter fallen, da das Grundleiden, meist chronisch-lymphatische Leukämie, in allen Fällen schon mehrere Jahre vor Diagnose der μ -Kettenkrankheit bestand. Unter den 4 Patienten, deren Geschlecht bekannt ist, befand sich nur eine Frau. Die ethnologisch-geographische Abstammung ist nur in einem Fall bekannt, es handelt sich um einen Kaukasier.

γ -, α - und μ -Kettenkrankheit sind mit bestimmten, klinisch-pathologischen Bildern verbunden, die sich wesentlich voneinander unterscheiden.

Die vorherrschenden, klinischen Symptome der γ -Kettenkrankheit sind Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, vorübergehendes Fieber mit und ohne erkennbare Infekte, rezurrente, bakterielle Infektionen infolge eines bestehenden Antikörpermangelsyndroms, Erythem und Ödeme auf Palatum und Uvula und eine mehr oder minder starke, meist normochrome Anämie. Daneben waren Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Adynamie, nächtliche Schweißausbrüche und gegen Ende der Krankheit Kachexie festzustellen. Die hämatologischen Befunde zeigten in allen Fällen eine meist normochrome Anämie, außerdem in der Mehrzahl der Fälle Thrombopenie, Leukopenie und Eosinophilie. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in den meisten Fällen leicht

beschleunigt. Hyperurikämie bestand in fast allen Fällen. Kalziumspiegel und alkalische Phosphatase waren meist normal. Die histologischen Bilder von Knochenmark, Lymphknoten, Milz und Leber zeigen pleomorphe Infiltrate mit typischen und atypischen Plasmazellen und Lymphozyten, Retikulumzellen, Eosinophilen und einer Reihe nicht genau differenzierbarer Zellen. Die vorherrschenden Zellelemente sind in den meisten Fällen atypische Plasmazellen und Lymphozyten. In keinem der Fälle waren pathologische, osteoblastische oder -lytische Skelettveränderungen feststellbar. Untersuchungen auf Amyloidose wurden nicht durchgeführt. Die Vermutung eines Nierenschadens infolge der Filtration des anomalen Proteins, die beim ersten Patienten mit γ -Kettenkrankheit aufgrund der herabgesetzten Konzentrationsfähigkeit seiner Nieren angestellt wurde, bestätigte sich in den folgenden Fällen nicht.

Das charakteristische γ -Kettenprotein wurde bei allen Patienten sowohl im Serum als auch im Urin in meist hoher Konzentration festgestellt. In konventioneller Elektrophorese erschien dieses Protein als eine homogene Zacke zwischen dem β - und γ -Bereich. Spezifische Identifikation des Proteins wird in Immunelektrophoreseanalysen erhalten. Die Proteinurie war immer Bence Jones-negativ. In einem Fall konnten immunelektrophoretisch freie κ -Leichtketten in sehr geringer Konzentration im Urin festgestellt werden. Im Serum bestand fast immer eine Hypogammaglobulinämie. Die normalen Immunglobuline G, A, M waren meist vermindert.

Das klinische Bild der α -Kettenkrankheit wird von einer diffusen, lymphomähnlichen Proliferation in Dünndarm und mesenterialen Lymphknoten bestimmt. Damit ist das vorherrschende, klinische Merkmal ein schweres Malabsorptionssyndrom mit chronischer Diarrhoe, gehäuften Erbrechen, Appetitlosigkeit, Leibschmerzen und extremem Gewichtsverlust. Daneben werden Haarausfall, Amenorrhoe, Haut- und Schleimhaut austrocknung, Trommelschlegelfinger, vorzeitiges Altern, Anämie, Anzeichen von Hypokalzämie und völliger Kräfteverfall beobachtet. Der Bauch ist oft leicht diffus aufgetrie-

ben, Palpation kann schmerzhaft sein. Am Ende der Krankheit steht Kachexie. Im Gegensatz zur mesenterialen Lymphadenopathie waren keine tastbaren Lymphknotenschwellungen vorhanden. In der Regel bestand auch keine Hepatosplenomegalie. Auch eine gesteigerte Infektionsneigung wurde nicht beobachtet. Die hämatologischen Befunde zeigen meist eine normochrome Anämie, oft auch Leukozytose. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist in der Regel deutlich erhöht. Kalium, Kalzium- und Cholesterinspiegel waren in allen untersuchten Fällen erniedrigt. Harnstoffgehalt und alkalische Phosphatase waren erhöht. Die histologischen Befunde des Knochenmarks sind im allgemeinen unauffällig, in einem Fall wurde eine leichte Infiltration mit typischen und atypischen Plasmazellen und Lymphozyten bemerkt. In einem anderen Fall war eine leichte Eosinophilie feststellbar. Die diffuse, neoplastische Proliferation der Lamina propria des Dünndarms und der mesenterialen Lymphknoten war durch ein dichtes, pleomorphes Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, Retikulumzellen, Makrophagen, polymorphkernigen Leukozyten und Eosinophilen charakterisiert, wobei die Elemente der Plasmazellreihe meist überwogen. Neben der neoplastischen Proliferation der Lamina Propria bestanden in allen Fällen eine starke Zottenatrophie und eine extreme Verminderung der Lieberkühn'schen Krypten. Röntgenuntersuchungen des Verdauungstraktes zeigten in allen Fällen über die ganze Länge des Dünndarms ein irreguläres Bild mit Erweiterung und Dislokation der Darmschlingen, Abflachung und Verdickung oder Verlust der Mukosafalten und Flockung und Segmentierung des Bariumbildes. Ösophagus, Magen, Duodenum und Rectum waren weitgehend normal. Stuhlkulturen waren negativ für Bakterien und Parasiten, das Neutralfett war vermehrt, okkultes Blut wurde festgestellt. Glukose-, Laktose- und Xyloeresorption waren gestört. Röntgenologische Skelettveränderungen zeigten sich in keinem Fall, in einem Fall wurde jedoch histologisch eine Knochenveränderung festgestellt. Auf Amyloidose wurde nur eine Patientin

untersucht, die Untersuchung fiel negativ aus. In elektrophoretischer Analyse des Serums erscheint das charakteristische α -Kettenprotein in einer deutlich vergrößerten, breiten Zacke im α/β -Bereich. Diese elektrophoretische Heterogenität ist auf die Polymerenbildung der α -Kettenproteine zurückzuführen. Diese Tendenz zu polymerisieren erklärt auch die im Vergleich zur γ -Kettenkrankheit verhältnismäßig niedrige Konzentration der α -Ketten im Urin. Der Bence Jones-Protein-Test ist immer negativ. Die Identifizierung der abnormalen α -Kettenproteine wird durch Immunelektrophorese erhalten. Die Immunglobulin G, M und A-Gehalte des Serums waren normal bis vermindert.

Auch für die μ -Kettenkrankheit zeichnet sich trotz der geringen Zahl bekannter Fälle ein einheitliches Krankheitsbild ab. Unter den 5 bis jetzt bekannten Fällen stimmen 4 weitgehend in ihren klinischen, pathologischen und biochemischen Merkmalen überein. In allen 4 Fällen bestand eine chronisch-lymphatische Leukämie. Diese war in einem Fall nur gering ausgeprägt, hier stand eine schwere, normochrome Anämie mit hämolytischer Komponente im Vordergrund der Krankheit. Weiteres klinisches Hauptsymptom ist eine deutliche Hepatosplenomegalie. Eine multiple Lymphadenopathie wurde klinisch in keinem Fall festgestellt. In einem Fall war ein einzelner, vergrößerter Halslymphknoten tastbar. Häufige Infektionen infolge des bestehenden Antikörpermangelsyndroms und pathologische Knochenfrakturen können weitere spezifische Symptome sein. Als unspezifische Symptome waren Gewichtsverlust bis zur körperlichen Abzehrung, Müdigkeit, Adynamie und Kachexie zu beobachten. Die hämatologischen Hauptbefunde sind Leukämie mit wechselnd starker Lymphozytose, mehr oder minder starke, normochrome Anämie oft mit hämolytischer Komponente, Thrombopenie und Retikulozytose. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meist beschleunigt. Kalium- und Phosphatgehalt des Blutes sind, soweit untersucht, normal, der Kreatiningehalt ist vermindert. Hyperurikämie kann bestehen. Im Knochenmark besteht eine Infil-

tration vorwiegend lymphoider Zellen und weniger Plasmazellen, von denen einige auffälligerweise vakuolisiert waren. In Leber und Milz zeigt sich eine deutliche Infiltration mit lymphoiden Zellen. Obwohl klinisch in keinem Fall eine multiple Lymphadenopathie bemerkbar war, enthüllten Autopsieuntersuchungen in einem Fall eine diffuse mediastinale und paraaortische Lymphadenopathie. Die pathologische Beurteilung des einzelnen, tastbaren Lymphknotens, der in einem Fall gefunden wurde, war schwierig. Sein histologisches Bild ließ sowohl an die kleinzellige Form eines malignen Lymphoms vom Typ Brill-Symmers denken als auch an Veränderungen, wie man sie bei einer Waldenström'schen Makroglobulinämie finden kann. Skelettröntgenogramme liegen leider nur in einem Fall vor. Sie zeigen eine deutliche, diffuse Osteoporose. Die Knochenfraktur in diesem Fall ist entweder auf diese Osteoporose oder auf die neoplastische Infiltration des Knochenmarks zurückzuführen. Die pathologische Natur der häufigen Knochenbrüche in einem zweiten Fall ist noch zu beweisen. Der Befund von Amyloidose im ersten Fall mit μ -Kettenkrankheit war einmalig in der Schwerekettenkrankheit und führte zu der Annahme, daß er charakteristisch für die μ -Kettenkrankheit sein könnte. Diese Vermutung bestätigte sich nicht. In den späteren Fällen mit μ -Kettenkrankheit war keine Amyloidose feststellbar. In Serumelektrophorese wurde in allen 4 Fällen eine Hypogammaglobulinämie festgestellt, eine M-Komponente war in keinem Fall zu sehen. Immunelektrophoretisch zeigte sich in allen Fällen neben der deutlichen Hypogammaglobulinämie mit Verminderung der IgG und IgA ein abnormaler, negativ geladener, diffuser IgM-Bogen, der nur mit spezifischen Anti-IgM-Seren und nicht mit Anti-Leichtkettenserum zur Darstellung kam. Auffallend war in einigen Fällen ein zweiter, abnormaler Präzipitinbogen, der auf freie L-Ketten vom Typ κ im Serum zurückzuführen war. Die Urinelektrophorese zeigte eine M-Komponente in der β/γ -Region, der Bence Jones-Test fiel in der Hälfte der Fälle

positiv aus. Immunelektrophoretisch konnte nachgewiesen werden, daß die M-Komponente im Urin ausschließlich aus L-Ketten vom Typ κ bestand. Auch in Fällen, in denen der Bence Jones-Test im Urin negativ ausfällt, können immunelektrophoretisch kleine Mengen κ -L-Ketten gefunden werden. μ -Kettenspezifität ist in keinem Fall im Urin nachweisbar.

Der Befund von freien κ -L-Ketten neben dem anomalen Schwerkettenprotein im Serum, vom Fehlen des anomalen Schwerkettenproteins im Urin und einer Proteinurie, die ausschließlich aus L-Ketten vom Typ κ besteht, unterscheidet sich die μ -Kettenkrankheit in biochemischer Hinsicht ganz wesentlich von der γ - und α -Kettenkrankheit.

Ein fünfter Fall mit μ -Kettenkrankheit zeigte klinisch und serologisch ein völlig anderes Syndrom. Die Hauptsymptome waren eine ulzerierende Läsion über der linken Parotisdrüse und dem linken Ohr und eine massive Splenomegalie. Immunologisch waren zwei verschiedene Immunglobulinanomalien im Serum feststellbar: eine IgA-Anomalie und ein anomales μ -Kettenfragment. Es wird noch zu klären sein, wie sich dieser Fall in die μ -Kettenkrankheit einordnen läßt.

Die Diagnose der α , γ - und μ -Kettenkrankheit kann aufgrund klinischer Befunde vermutet werden. Die endgültige Diagnose stellt sich in allen Fällen durch Identifizierung des anomalen Schwerkettenproteins in der Immunelektrophorese. Das Protein reagiert mit spezifischen Anti-Schwerketterseren, niemals aber mit Anti-Leichtketterseren. Serum- und Urin-Protein sind bei γ - und α -Schwerkettenkrankheit identisch. Die Proteinurie ist Bence Jones-negativ. Das μ -Kettenprotein ist nur im Serum zu finden, meist neben kleinen Mengen freier κ -L-Ketten. Im Fall der μ -Kettenkrankheit ist die Proteinurie oft Bence Jones-positiv, immunelektrophoretisch sind freie κ -L-Ketten im Urin

nachweisbar. Es ist anzunehmen, daß sich aus der großen Gruppe der sogenannten lymphoproliferativen Erkrankungen häufiger als bisher die Diagnose einer Schwerkettenkrankheit sichern läßt, wenn man systematisch danach sucht.

Therapeutisch sind bis jetzt bei allen 3 Arten von Schwerkettenkrankheit nur geringe oder keine Erfolge zu erzielen. Der Verlauf der Krankheit ist mehr oder weniger progressiv, die Dauer reicht von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren. Die Prognose ist in allen Fällen infaust.

Ätiologie und Pathogenese der Schwerkettenkrankheit sind wenig geklärt. Im Fall der α -Kettenkrankheit nimmt man aufgrund der bestehenden ethnologisch-geographischen Prädisposition Umwelts-, Ernährungs- und genetische Faktoren als Hauptursachen an. Für die Ätiologie der γ -Kettenkrankheit wurden Virusinfektionen erwogen, für ihre Pathogenese dürfte eine chronische Stimulation des RES von Bedeutung sein. Bezüglich der Ätiologie und Pathogenese der μ -Kettenkrankheit fehlen noch jegliche Vermutungen.

Zur Aufklärung von Struktur und Biosynthese der HCD-Proteine dürften noch einige, zukünftige Untersuchungen erforderlich sein. Feststeht bis heute, daß die HCD-Proteine nicht die vollständige, normale Schwerkette der Immunglobuline darstellen, sondern nur einen Teil davon. Der fehlende Teil ist von Protein zu Protein verschieden groß, konnte aber bis heute in keinem Fall ganz genau bestimmt werden. Bei den α - und γ -Kettenproteinen fehlen vor allem Teile, die im Fd-Fragment der normalen Schwerkette lokalisiert sind. Aufgrund struktureller Untersuchungen an Gamma-Kettenproteinen, kam man zu der Annahme, daß der Fd-Teil in einigen Proteinen sogar völlig fehlen könnte. Der Fc-Teil der normalen Schwerkette dürfte schon allein aufgrund der Ergebnisse antigenanalytischer Untersuchungen in den HCD-Proteinen vollständig vorhanden sein. Die μ -Kettenproteine sind mit einem Molekulargewicht von 55 000 längere Polypeptidketten als die bis jetzt untersuchten γ - und α -Kettenproteine. Da bei den Patienten mit μ -Kettenkrankheit freie

L-Ketten vom Typ κ gefunden wurden, die aufgrund struktureller Untersuchungen vollständig zu sein schienen, und da im μ -Kettenprotein weniger Cysteinsäurereste vorhanden waren als in der normalen μ -Schwerkette, kann man annehmen, daß im μ -Kettenprotein zumindest der Teil fehlt, der die Kopplung von κ -Leichtketten vermittelt. Das Fehlen eines Teils der normalen Schwerkette in den HCD-Proteinen führt man auf eine Genstreichung oder auf intrazelluläre Proteolyse in den synthetisierenden Zellen zurück. Weiter steht fest, daß die γ -Kettenproteine als Dimer vorliegen, die durch Disulfid- oder, bis heute nur in einem Fall, durch nichtkovalente Bindungen stabilisiert sind. Aufgrund dieser verschiedenen Bindungsarten sind die γ -Kettenproteine heterogen. Welche der Bindungsarten überwiegt, wäre noch zu untersuchen. Die α - und μ -Kettenproteine bilden unterschiedlich große Polymere, die im Fall der α -Kettenproteine nach dem Stand der bisherigen Untersuchungen durch Disulfid- und nicht-kovalente Bindungen stabilisiert sind und im Fall der μ -Kettenproteine nur kovalent über Disulfidbindungen. Die Größe der μ -Kettenpolymere könnte für deren Fehlen im Urin verantwortlich sein. Wie eindeutig experimentell nachgewiesen werden konnte, sind die HCD-Proteine keine extrazellulären Abbauprodukte. Sie werden als unabhängige, strukturelle Einheiten von den proliferierenden Zellen synthetisiert. Für die μ -Kettenproteine konnte außerdem nachgewiesen werden, daß sie bereits intrazellulär polymerisieren und als Polymere sezerniert werden. Für die Polymerisation der α -Kettenproteine fehlt ein solcher Nachweis bis heute noch. Die Synthese der γ - und α -Kettenproteine findet ohne gleichzeitige L-Kettensynthese statt. In den Zellen dagegen, in denen die Synthese der μ -Kettenproteine stattfindet, werden gleichzeitig Leichtketten vom Typ κ produziert. Im Fall der γ - und α -Kettenkrankheit dürfte also auch eine Genstreichung, die für das Fehlen von L-Kettensynthese in den proliferierenden Zellen verantwortlich ist, vorliegen, während bei der μ -Kettenkrankheit die

Gene für L-Ketten in den proliferierenden Zellen voll ausgedrückt werden. Das biosynthetische Problem liegt somit bei γ - und α -Kettenkrankheit in der übermäßigen Produktion von H-Polypeptidketten, bei der μ -Kettenkrankheit dagegen in der Kopplung von H- und L-Ketten.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Bis jetzt sind 65 Fälle von Schwerkettenkrankheit bekannt geworden : 25 Fälle einer γ -, 35 Fälle einer α - und 5 Fälle einer μ -Kettenkrankheit.

Die Schwerkettenkrankheit gehört zu den sogenannten lymphoproliferativen Erkrankungen und ist durch ein anomales Schwerkettenfragment charakterisiert, das im Serum und bei γ - und α -Kettenkrankheit auch im Urin auftritt. Trotz dieser zugrundeliegenden, gemeinsamen Definition unterscheiden sich γ -, α - und μ -Kettenkrankheit wesentlich in ihren klinisch-pathologischen und biochemischen Erscheinungsformen.

Die γ -Kettenkrankheit tritt vor allem bei Männern über 40 Jahren auf. Die häufigsten, spezifischen Symptome sind Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, vorübergehendes Fieber, rezurrente, bakterielle Infektionen (meist Pneumococcen-Pneumonien), Palatumödeme und-erytheme und normochrome Anämie. Als unspezifische Symptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Adynamie und Kachexie zu beobachten. Osteoblastische oder osteolytische Skelettveränderungen bestehen nicht. Das periphere Blutbild ist meist durch normochrome Anämie, Thrombopenie, Leukopenie und Eosinophilie gekennzeichnet. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht. Die histologischen Bilder von Knochenmark, Lymphknoten, Milz und Leber zeigen eine diffuse Infiltration mit typischen und atypischen Lymphozyten und Plasmazellen, Retikulumzellen und Eosinophilen. Das charakteristische γ -Kettenprotein stellt sich in Serum- und Urin-Elektrophorese meist als schmalbasiger M-Gradient in der β/γ -Region dar und kann durch Immunelektrophorese identifiziert werden. Es kommt nur durch spezifische Anti-IgG-Seren zur Darstellung, nicht aber durch Anti-Leichtkettenserum. Serum- und Urin-Protein sind identisch. Der Bence Jones-Test im Urin ist negativ. Die normalen Immunglobuline im Serum sind meist vermindert.

Die α -Kettenkrankheit tritt vor allem bei jungen Menschen zwischen 20 und 25 Jahren auf, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Charakteristisch für die α -Kettenkrankheit ist ein malignes Lymphom, das sich über die ganze Dünndarmwand ausbreitet und mit einem schweren Malabsorptionssyndrom (chronische Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bis zu extremer, körperlicher Abzehrung) verbunden ist. Daneben besteht meist eine normochrome Anämie. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht. Osteoblastische oder osteolytische Skelettveränderungen sind auch bei der α -Kettenkrankheit nicht zu beobachten. Die histologischen Knochenmarksbefunde sind unauffällig, eine geringe Infiltration mit Plasmazellen, Lymphozyten und lymphoiden Zellen kann bestehen. Kennzeichnend ist für die α -Kettenkrankheit eine diffuse, pleomorphe Infiltration der Lamina propria des Dünndarms und der mesenterialen Lymphknoten mit Plasmazellen, Lymphozyten, Retikulumzellen, Makrophagen, polymorphkernigen Leukozyten und Eosinophilen, wobei die Elemente der Plasmazellreihe überwiegen. Im Elektrophoresebild von Serum und Urin ist oft eine breitbasig heterogene Bande im α/β -Bereich zu sehen. Die eindeutige Identifizierung des α -Kettenproteins gelingt auch hier durch Immunelektrophorese. Mit spezifischen Anti-IgA-Seren, nicht aber mit Anti-Leichtkettenseren, stellt sich eine gebogene, heterogene Präzipitinlinie im α/β -Bereich dar. Die Heterogenität ist auf die Polymerenbildung des α -Kettenproteins zurückzuführen. Das abnormale Serum- und Urinprotein ist identisch. Der Bence Jones-Test im Urin fällt negativ aus. Die normalen Immunglobuline im Serum sind meist vermindert.

Die Patienten mit μ -Kettenkrankheit sind über 40 Jahre alt. Aufgrund der geringen Zahl bekannter Fälle kann man bis heute noch nichts Eindeutiges über die Alters- und Geschlechtsverteilung der μ -Kettenkrankheit sagen. Das Krankheitsbild der μ -Kettenkrankheit ist von einer chronisch-lymphatischen Leukämie mit wechselnd starker Lymphozytose geprägt. Daneben

bestehen eine normochrome Anämie, oft mit hämolytischer Komponente, und eine deutliche Hepatosplenomegalie. Pathologische Knochenfrakturen und häufige Infektionen können weitere Symptome sein. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist beschleunigt. Diffuse Osteoporose und Amyloidose wurden in einem Fall diagnostiziert. Das Knochenmark ist von lymphoiden Zellen und wenigen Plasmazellen infiltriert. Einige der Plasmazellen sind auffällig vakuolisiert. Leber und Milz zeigen eine deutliche Infiltration mit lymphoiden Zellen. In der Serumelektrophorese ist keine M-Komponente feststellbar. In der Urinelektrophorese ist meist eine M-Komponente zu sehen. Der Bence Jones-Test im Urin fällt oft positiv aus. Immunelektrophoretisch ist das μ -Kettenprotein im Serum mit spezifischen Anti-IgM-Seren als abnormaler, negativ geladener IgM-Bogen darstellbar, der nicht mit Anti-Leichtkettenserum reagiert. Urin- und Serumprotein sind im Fall der μ -Kettenkrankheit nicht identisch. Die Proteinurie besteht ausschließlich aus Leichtketten vom Typ κ . Auch im Serum können kleine Mengen freier κ -L-Ketten gefunden werden. Die normalen Immunglobuline sind meist vermindert.

Ein Fall mit μ -Kettenkrankheit unterschied sich in seinem Krankheitsbild wesentlich von den übrigen Fällen. Die klinischen Hauptsymptome waren hier eine ulzerierende Läsion und eine massive Splenomegalie. Im Serum fand man zwei Immunglobulinanomalien, eine IgA-Anomalie und ein μ -Kettenfragment.

Struktur und Biosynthese der abnormalen Schwerekettenproteine sind bis heute noch nicht völlig geklärt. Die Schwerekettenproteine stellen nicht die vollständige, normale Schwerekette der Immunglobuline dar, sondern nur einen Teil davon. γ - und α -Kettenproteine bestehen vor allem aus dem Fc-Teil der normalen Schwerekette, der Fd-Teil fehlt oder ist nur zum Teil enthalten. Die μ -Kettenproteine sind aufgrund ihres höheren Molekulargewichts (55 000) längere Polypeptidketten, bei ihnen fehlt zumindest das Segment der normalen

Schwerkette, das an der Kopplung von μ -Ketten und κ -Leichtketten beteiligt ist. Die γ -Kettenproteine liegen als disulfid- oder nichtkovalentverbundene Dimer vor. α - und μ -Kettenproteine bilden verschieden große Polymere, die im Fall der α -Kettenproteine durch Disulfid- und nichtkovalente Bindungen stabilisiert sind und im Fall der μ -Kettenproteine nur durch Disulfidbindungen. Die Größe der μ -Kettenpolymere dürfte für deren Fehlen im Urin verantwortlich sein. Die Schwerkettenproteine sind keine extrazellulären Abbauprodukte, sondern unabhängig synthetisierte Einheiten der proliferierenden Zellen. In den Zellen, in denen γ - und α -Kettenproteine synthetisiert werden, findet keine Leichtkettensynthese statt. Die Zellen, die das μ -Kettenprotein synthetisieren, stellen gleichzeitig L-Ketten vom Typ κ her. Die μ -Kettenproteine polymerisieren intrazellulär und werden in Polymerenform von den proliferierenden Zellen sezerniert.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. BALLARD, H.S., L.M. HAMILTON, A.J. MARCUS and C.H. ILLES :
A New Variant of Heavy-Chain-Disease (μ -Chain Disease)
New England J. Med. 1060 (7. Mai 1970)
2. BONOMO, L., F. DAMMACCO, R. MARANO and G.M. BONOMO :
Abdominal Lymphoma and Alpha Chain Disease: Report of
Three Cases
Am. J. Med. 52: 73 (1972)
3. BUXBAUM, J., E.C. FRANKLIN and M.D. SCHARFF :
Immunoglobulin Mu Heavy Chain Disease: Intracellular Ori-
gin of the Mu Chain Fragment
Science 169: 770 (1970)
4. DAMMACCO, F. and L. BONOMO :
Abdominal Lymphoma and α -Chain Disease: Report of Three Cases
Prot. of the Biol. Fluids, Edit. H. Peters, Bd. 18 (1971)
Pergamon Press Oxford, New York
5. EIDELMAN, S., R. PARKINS and C.E. RUBIN :
Abdominal Lymphoma Presenting as Malabsorption: A Cli-
nico-Pathological Study of Nine Cases in Israel and
Review of the Literature
Medecine 45: 111 (1966)
6. EIN, D., D.N. BUELL and J.L. FAHEY :
Biosynthetic and Structural Studies of Heavy Chain
Disease Protein
J. Clin. Invest. 48: 785 (1969)
7. ELLMAN, L.L. and K.J. BLOCH :
Heavy Chain Disease: Report of a Seventh Case
New Engl. J. Med. 278: 1195 (1968)
8. FATEH-MOGHADAM, A. :
Paraproteinämische Hämoblastosen
Handbuch der Inneren Medizin, Band Hämatologie, Springer-
Verlag, Heidelberg, 1973, in Druck
9. FORTE, F.A., F. PRELLI, W.J. YOUNT, L.M. JERRY, S. KOCHWA,
E.C. FRANKLIN and H.G. KUNKEL :
Heavy Chain Disease of the μ (γ M) Type: Report of the
First Case
Blood 36: 137 (1970)
10. FORTE, F.A., F. PRELLI, W. YOUNT, S. KOCHWA, E.C. FRANKLIN and
H. KUNKEL :
Heavy Chain Disease of the μ Type: Report of the First
Case
Blood 34: 831 (1969)

11. FRAND, V.I. and B. RAMOT :
Malignant Lymphomata: An Epidemiological Study
Harefuah 65: 23 (1963)
12. FRANGIONE, B., E.C. FRANKLIN, H.H. FUDENBERG and M.E. KOSHLAND:
Structural Studies of Human γ G Myeloma Proteins of
Different Antigenetic Subgroups and Genetic Specificities
J. Exp. Med. 124: 715 (1966)
13. FRANGIONE, B. and C. MILSTEIN :
Partial Deletion in the Heavy Chain Disease Protein
ZUC
Nature 224: 597 (1969)
14. FRANGIONE, B. and C. MILSTEIN :
Variations in the S-S Bridges of Immunglobulins G: Inter-
chain Disulphide Bridges of γ G3 Myeloma Proteins
J. Mol. Biol. 33: 693 (1966)
15. FRANGIONE, B., C. MILSTEIN and E.C. FRANKLIN :
Intrachain Disulphide Bridges in Immunglobulin G
Heavy Chains
Biochem. J. 106: 15 (1968)
16. FRANKLIN, E.C. :
Heavy Chain Diseases
New Engl. J. Med. 1098 (7. Mai 1970)
17. FRANKLIN, E.C. :
Structural Studies of Human 7S γ -Globulin (G Immunoglobulin)
J. Exp. Med. 120: 691 (1964)
18. FRANKLIN, E.C. and B. FRANGIONE :
Heavy Chain Heterogeneity : Structural Studies of α -,
 γ - and μ -Chains of Normal and Pathologic Proteins
Immunopathology 4: 255 (1965)
19. FRANKLIN, E.C. and B. FRANGIONE :
The Molecular Defect in a Protein (CRA) Found in γ 1
Heavy Chain Disease, and Its Genetic Implications
Proc. Nat. Acad. Sci. 68: 167 (1971)
20. FRANKLIN, E.C., B. FRANGIONE, F. PRELLI, J. BUXBAUM and
M. SCHARFF :
A Possible Molecular Defect in μ Chain Disease
Clin. Res. 18: 533 (1970)
21. FRANKLIN, E.C., J. LOWENSTEIN, B. BIGELOW and M. MELTZER:
Heavy Chain Disease - A New Disorder of Serum γ -Glo-
bulins: Report of the First Case
Am. J. Med. 37: 332 (1964)

22. FRANKLIN, E.C., M.MELTZER, F.GUGGENHEIM and J.LOWENSTEIN:
An Unusual Micro-Gamma-Globulin in the Serum and Urine
of a Patient
Fed.Proc. 22: 264 (1963)
23. GERMANN, H.J., M.WESTERHAUSEN und B.KICKHÖFEN :
α-Kettenkrankheit
Dtsch.med.Wschr. 49: 1902 (1972)
24. GÖTZ, H. und H.P.STAHL :
Formanalytische Untersuchungen an Fc- und Fab-Fragmenten
des IgG pathologischer Seren
Z.Immun.Forsch. 142: 405 (1972)
25. JINICH, H., E.ROJAS, J.A.WEBB and J.R.KELSEY :
Lymphoma Presenting as Malabsorption
Gastroenterology 54: 421 (1968)
26. JOSEPHSON, A.S., E.PRICE and L.BIRO :
A Low Molecular Weight Fragment Related to IgM in the
Serum of a Patient with an IgA Plasma Cell Dyscrasia
Clin.Res. 17: 604 (1969)
27. LAROCHE, Cl., M.SELIGMANN, H.MERILLON, G.TURPIN, M.CERF, M.FOREST
G.LEMAIGRE et Cl.MARCHE :
Nouvelle Observation d'une Maladie des Chaînes Lourdes
Alpha chez une Malade ayant un Lymphome Méditerranéen
avec une Tuberculose Isolée des Ganglions Mésentériques
et Pelvi-Spondylite
Presse Med. 77: 1022 (1969)
28. LEBRETON, J.P., C.RIVAT, L.RIVAT, L.GUILLEMOT et C.ROPARTZ :
Une Immunoglobulinopathie Méconnue La Maladie des Chaînes
Lourdes
Presse Med. 75: 2251 (1967)
29. LEE, S.L., F.ROSNER, W.RUBERMAN and S.GLASBERG :
Mu-Chain Disease
Ann.Intern.Med. 75: 407 (1971)
30. MILSTEIN, C. and B.FRANGIONE :
Abnormalities in Immunoglobulin Synthesis: The Heavy
Chain Disease Protein ZUC
Behringwerk-Mitt. 49: 59 (1969)
31. OSSERMAN, E.F. :
Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Dyscrasias
Immunological Diseases, Little Brown and Co., Boston 1971
32. OSSERMAN, E.F. and K.TAKATSUKI :
Clinical and Immunochemical Studies of Four Cases of
Heavy (Hγ) Chain Disease
Am.J.Med. 37: 351 (1964)

33. OSSERMAN, E.F. and K. TAKATSUKI :
Plasma Cell Myeloma: Gamma Globulin Synthesis and Structure
Medicine 42: 357 (1963)
34. PRAHL, J.W. :
Immunology. N- and C-Terminal Sequences of a Heavy Chain Disease Protein and Its Genetic Implications
Nature 215: 1386 (1967)
35. PRAHL, J.W. :
The C-Terminal Sequences of the Heavy Chains of Human Immunoglobulin G Myeloma Proteins of Differing Isotypes and Allotypes
Biochem. J. 105: 1019 (1967)
36. PRAHL, J.W. :
The Genetic Control of Immunoglobulin Synthesis, Discussion
Proc. Roy. Soc. 166: 220 (1966/67)
37. RAMBAUD, J.C., C. BOGNEL, A. PROST, J.J. BERNIER, Y. Le QUINTREC, A. LAMBLING, F. DANON, D. HUREZ and M. SELIGMANN:
Clinico-Pathological Study of a Patient with "Mediterranean" Type of Abdominal Lymphoma and New Type of IgA Abnormality ("Alpha Chain Disease")
Digestion 1: 321 (1968)
38. RAMOT, B., N. SHANIN and J.J. BUBIS :
Malabsorption Syndrome in Lymphoma of Small Intestine: A Study of 13 Cases
Israel J. Med. Sci. 1: 221 (1965)
39. SCHEURLEN, P.G. :
Klinik und Therapie der Paraproteinosen
Deutsch. Krebskongr. Berlin
Zur Fortbildg.-Aktuelle Med. 4: 181 (1969)
40. SEIFFERS, M.J., M. LEVY and G. HERMANN :
Intractable Watery Diarrhea, Hypokaliemia and Malabsorption in a Patient with Mediterranean Type of Abdominal Lymphoma
Gastroenterology 55: 118 (1968)
41. SELIGMANN, M. :
Alpha-Chain Disease (Abstract)
Behringwerk-Mitt. 49: 131 (1969)
42. SELIGMANN, M. :
Heavy Chain Diseases
XIV Internat. Congr. Hematol., São Paulo, Brazil (July 1972)
43. SELIGMANN, M. :
La Maladie des Chaines Alpha
Presse Med. 78: 51 (1970)

44. SELIGMANN, M. :
Zitiert nach 4
45. SELIGMANN, M. and A. BASCH :
The Clinical Significance of Pathological Immunoglobulins
XII Congr. Internat. Society Hematol., New York (1968)
46. SELIGMANN, M., F. DANON, D. HUREZ, E. MIHAESCO and J. L. PREUD'HOMME
Alpha-Chain Disease: A New Immunoglobulin Abnormality
Science 162: 1396 (1968)
47. SELIGMANN, M., E. MIHAESCO, D. HUREZ, C. MIHAESCO, J. L. PREUD'HOMME
and J. C. RAMBAUD :
Immunochemical Studies in Four Cases of Alpha Chain Disease
J. Clin. Invest. 48: 2374 (1969)
48. SELIGMANN, M. and J. C. RAMBAUD :
IgA Abnormalities in Abdominal Lymphoma (α -Chain Disease)
Israel J. Med. Sci. 5: 151 (1969)
49. SNAPPER, I. and A. KAHN :
Franklin's Disease and Alpha Chain Disease
Myelomatosis, Fundamentals and Clinical Features, S. Karger,
Basel, München, Paris, London, New York, Sydney 1971
50. SPIEGELBERG, H. L. and W. O. WEIGLE :
Studies on the Catabolism of γ -G Subunits and Chains
J. Immunol. 95: 1034 (1965)
51. TAKATSUKI, K. and E. F. OSSERMAN :
Structural Differences between Two Types of "Heavy Chain"
Disease Proteins and Myeloma Globulins of Corresponding
Types
Science 145: 499 (1964)
52. TERRY, W. D. :
Skin-Sensitizing Activity Related to γ -Polypeptide Chain
Characteristics of Human IgG
J. Immunol. 95: 1041 (1965)
53. TERRY, W. D. and J. OHMS :
Implications of Heavy Chain Disease Protein Sequences
for Multiple Gene Theories of Immunoglobulin Synthesis
Proc. Nat. Acad. Sci. 66: 558 (1970)
54. WAGER, O., J. A. RÄSÄNEN, L. LINDBERG and V. MÄKELÄ :
Two Cases of IgG Heavy Chain Disease
Acta Path. Microbiol. Scandinav. 75: 350 (1969)
55. WOODS, R., G. R. BLUMENSCHNEIN and W. T. TERRY :
A New Type of Human Gamma Heavy Chain Disease Protein:
Immunochemical and Physical Characteristics
Immunochemistry 7: 373 (1970)

56. ZAWADZKI, Z.A., T.G. BENEDEK, D.EIN and J.M. EASTON :
Rheumatoid Arthritis Terminating in Heavy Chain Disease
Ann. Intern. Med. 70: 335 (1969)
57. ZAWADZKI, Z.A. and A.R. HARADIN:
Heavy Mu-Chain Disease
XVI Internat. Congr. Hematol. (1972)
Abstracts 480
58. ZUCKER-FRANKLIN, D., E.C. FRANKLIN and L. HAMILTON :
Cellular Studies on μ Chain Disease
Clin. Res. 18: 422 (1970)

Herrn Prof.Dr.H.Schwiegk und Herrn Priv.Doiz.Dr.A.Fateh-Moghadam danke ich für die Überlassung des Dissertations-themas.

Herrn Priv.Doiz.Dr.A.Fateh-Moghadam danke ich ganz besonders für die freundliche Unterstützung und vielseitige Anregung bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 17.März 1947 wurde ich,Margareta Elisabeth Hupfer, als drittes Kind des Schmiedemeisters Johann Hupfer und seiner Ehefrau Maria Hupfer,geb.Kohl,in Amberg geboren.

Vom September 1953 bis Juli 1957 besuchte ich die Volksschule in Amberg.Im September 1957 trat ich in das Erasmus-Gymnasium Amberg ein,an dem ich am 19.Juli 1966 das Zeugnis der Reife erhielt.

Nach einem Semester Studium der Fächer Mathematik und Physik im Winter 1966/67 an der damaligen Technischen Hochschule München wechselte ich im Sommersemester 1967 in die Ludwig Maximilians-Universität München über und begann an der Medizinischen Fakultät das Studium der Zahnmedizin.Am 7.Juli 1972 legte ich nach 10 Semestern Studium der Zahnmedizin in München das zahnärztliche Staatsexamen ab und erhielt am 18.Juli 1972 vom Bayerischen Staatsministerium des Innern die Bestallung als Zahnärztin.

